

KANDIDÁTUSI DOLGOZAT

Galambos Géza

1994

KANDIDÁTUSI DOLGOZAT

KÉN- ÉS SZELÉNTARTALMÚ VEGYÜLETEK FELHASZNÁLÁSA
TERMÉSZETES ANYAGOK ANALOGONJAINAK ÉS
INTERMEDIERJEINEK SZINTÉZISÉBEN

Írta:

Galambos Géza

Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutatóintézete

1994.

A dolgozatomban összefoglalt prosztatlaniok területén végzett kutatásokkal kapcsolatban köszönettel tartozom:

Mindenekelőtt Dr. Kovács Gábornak, a kémiai tudományok doktorának, aki értékes tanácsaival, erkölcsi támogatásával nagyban elősegítette a kutatásomat.

A Chinoin akkori vezetőségének, név szerint elsősorban Dr. Mészáros Zoltánnak, a kémiai tudományok doktorának, hogy a kutatómunkát erkölcsileg, anyagilag támogatta.

A Chinoin jelenlegi vezetőségének, hogy a kutatómunka dolgozatban történő összefoglalásához hozzájárult.

Dr. Ivanics Józsefnek, aki a prosztatlándinok kutatásában mindvégig értékes segítséget nyújtott.

Dr. Simonidesz Vilmosnak, a kémiai tudományok kandidátusának, hogy a dolgozat egyes részeinek elvi és gyakorlati problémáinak megoldásában aktívan részt vett.

Dr. Dormán Györgynek, hogy a munka egyes részeinek kidolgozásához kísérleti munkával hozzájárult.

Dr. Tömösközi Istvánnak, a kémiai tudományok doktorának értékes tanácsaiért, melyek a munka egyes fázisaiban segítettek.

Dr. Szebeniné Verbói Mária és Szántay Erzsébet technikusoknak a kísérletek kivitelezése során végzett értékes, megbízható munkájukért.

Az analitikai problémák magas színvonalú megoldásáért, dr. Gácsné dr. Baitz Eszternek, a kémiai tudományok kandidátusának, dr. Horváth Károlynak az NMR, dr. Pusztai Leventének az IR és UV, valamint dr. Hollós Jenőnek az MS spektrumok felvételéért és kiértékelésükben nyújtott segítségükért.

Az indolok területén végzett kutatásomban nyújtott segítségért köszönetemet fejezem ki:

Mindenekelőtt Dr. Szántay Csaba akadémikusnak a téma kijelöléséért, értékes tanácsaiért és munkám szakmai, erkölcsi támogatásáért.

Az MTA KKKI, valamint a Richter Gedeon Gyógyszerárugyár vezetőségének, akik a munka anyagi támogatását biztosították.

Munkatársamnak, Csókási Pálnak, aki a kísérletek egy részében aktívan részt vett.

Pappné Borsos Éva és Welkerné Kardulesz Katalin technikusoknak megbízható munkájukért, a reakciók gondos kivitelezéséért.

Dr. Dörnyei Gábor és Baloghné dr. Kardos Zsuzsanna kandidátusoknak a munka egyes fázisaiban adott szakmai tanácsokért, valamint a dolgozat összeállítása során tett észrevételeikért.

Az analitikai problémák megoldásában nyújtott segítségért ifj. dr. Szántay Csabának, a kémiai tudományok kandidátusának az NMR, Dr. Tamás Józsefnek, a kémiai tudományok kandidátusának, dr. Czira Gábornak az MS spektrumok felvételéért és kiértékelésükben nyújtott segítségükért, valamint Simon Péterné dr.-nak a HPLC mérések elvégzéséért és kiértékelésükért.

Tartalomjegyzék

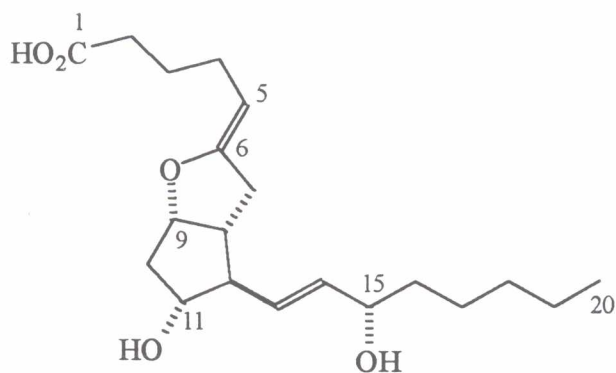
1. Bevezetés.....	1
2. Prosztaciklin analogonok előállítása	6
2.1. Bevezetés.....	6
2.2. Szintetikus megfontolások	9
2.3. 4-Oxo-prosztaciklin és 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin, valamint analogonjaik előállítása	11
2.3.1. 4-Oxo-prosztaciklin és analogonjainak előállítása	13
2.3.1.1. β -Oxo-szulfonokkal végzett kísérletek.....	13
2.3.1.2. β -Oxo-szulfidokkal és β -oxo-szulfoxidokkal végzett kísérletek.....	15
2.3.1.3. β -Oxo-szelenidekkel végzett kísérletek	23
2.3.2. 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin előállítása	25
2.4. 2,3,4-Trinor-2',5'-interfuranilén prosztaciklin előállítása	28
3. 4,5-Diszubsztituált 1H-1,3,4,5-tetrahidro-benz[cd]indolszármazékok előállítása.....	33
3.1. Bevezetés.....	33
3.2. 4-Acetilén-szubsztituált indolok előállítása.....	35
3.3. 4-(2'-vinilszulfid)-indol származékok előállítása.....	40
3.3.1. Gyökös addíciós reakciók	41
3.3.2. Savas addíciók	46
3.3.3. Palládium katalizátor jelenlétében végzett addíciók	47
3.4. 4-(2'-vinilszulfoxid)-indol származékok előállítása.....	48
3.5. 1H-1,3,4,5-tetrahidro-benz[cd]indolrendszer kialakítása.....	50
4. Összefoglalás.....	55
Irodalomjegyzék.....	57

1. Bevezetés

Kandidátusi disszertációm két természetes molekulacsalád témakörében végzett szintetikus munkámat foglalja össze főbb vonásokban.

Az értekezés első részében a Chinoinban 1981 és 1987 között elvégzett prosztaciklin (1) stabil analogonjainak szintézisére irányult munkámnak érdekesebb részét ismertetem. Ezeket a kutatásokat 1981-1982 között dr. Simonidesz Vilmos kandidátus, később pedig Dr. Kovács Gábor, a kémiai tudományok doktora irányította.

A prosztaciklint (1) az emlősök szervezetében az érfal endotél sejtei termelik. A vegyület fontos szerepet játszik különféle vérkeringési rendellenességek megelőzésében. Szerkezetét, élettani jelentőségét 1976-ban ismerték fel J. R. Vane és munkatársai¹. A prosztaciklin gyógyászati felhasználásánál nehézséget jelentett azonban, hogy mind kémiai, mind pedig biológiai szempontból az anyag rendkívül labilis. Ezért vált szükségessé stabilizált analogonok szintézise, amiről a 2.1. pontban egy kicsit részletesebb áttekintést fogok adni.

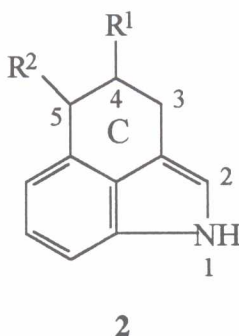


1

A disszertációm második részében összefoglalt kutatási eredmények az MTA Központi Kémiai Kutatóintézetében, Szántay Csaba akadémikus irányításával készültek 1991 és 1994 között. Ennek keretében új szintetikus megközelítést írok le egy olyan indol gyűrűrendszer (2) előállítására, mely remélhetően kulcsintermedier lesz természetes indol alkaloidok, illetve analogonjaik

totálszintézise során. Ezek a kísérletek részét képezik annak a kutatásnak, mely alkaloidok előállítására ebben a kutatócsoportban már évek óta folyik.

Az adott gyűrűrendszer számos, elsősorban központi idegrendszeri hatással rendelkező alkaloidban, pl. az ergot vázas vegyületekben előfordul, melyek totálszintézissel történő gazdaságos előállítását a számos próbálkozás² ellenére sem oldották meg.

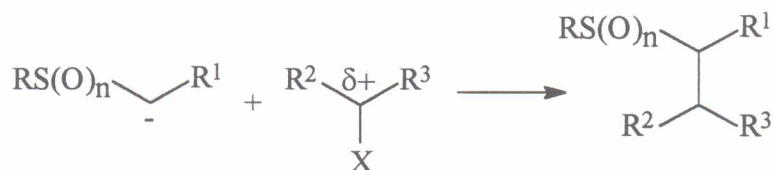


Látható, hogy disszertációmban két lényegesen eltérő molekulacsaláddal kapcsolatos szintetikus munka szerepel. A kétféle területen végzett kutatás úgy kapcsolódik össze, hogy a szintézisekben kulcsszerepet játszanak kén-, illetve szelén-tartalmú intermedierek.

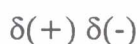
Mind a kén-, mind a szeléntartalmú vegyületek előállításának, szintetikus alkalmazásának óriási irodalma van^{3,4}. Az alábbiakban röviden összefoglalom azokat a tulajdonságaikat, melyeket a disszertációmban ismertetett szintézisekben felhasználtam.

Kénvegyületek

- A szerves kénvegyületekben a kénatom az oxidációs fokától függetlenül az α -szénatomon karbaniont képes stabilizálni, és ezzel nukleofilként szén-szén kötések kiépítését teszi lehetővé

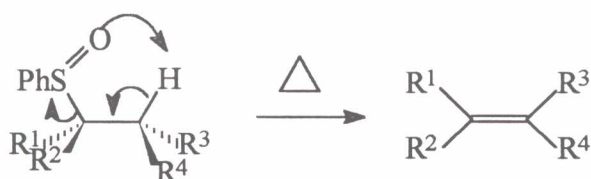


- A tioenoléterek kettős kötésének a polarizáltsága a kén oxidációs fokának megfelelő megválasztásával változtatható:

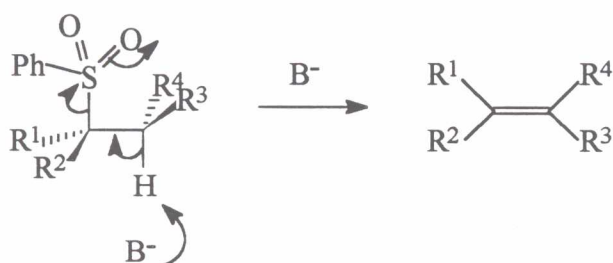


A fenti töltéeloszlásnak megfelelően oxidált tio-enoléterek β szénatomja nukleofil reagensekkel reakcióba vihető. A munkám során ezt a tulajdonságot mind C-C, mind pedig C-O kötések kiépítésére felhasználtam.

- A szulfoxid és a szulfon funkciós csoportok is bizonyos körülmények között eliminációs reakcióba vihetők. Az előbbieket hevítve syn eliminációval kettős kötést adnak:



A szulfonokból is kettőskötés alakítható ki bázikus körülmények között:

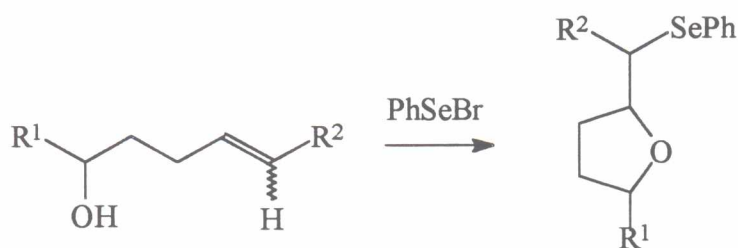


A kétféle elimináció mechanizmusának különbsége eltérő sztereoselektivitású reakciókhoz vezet.

A dolgozatban ugyan nem szerepel királis átalakítás szulfoxid segítségével, de itt mindenképpen meg kell említeni, hogy ezek használatát a természetes indol alkaloidok előállítására irányuló kísérleteink során tervezzük. Ilymódon elvi lehetőségünk van a racém előkísérletek alapján asszimetriás totálszintézisre is.

Szelénvegyületek

- Bár a szelénatom a kénhez viszonyítva kevésbé képes az α szénatomon karbaniont stabilizálni, meg kívántuk vizsgálni, hogy β -fenil-szelenenil oxo vegyületekkel végrehajthatók-e Knoevenagel kondenzációs reakciók.
- A szelén egyes vegyületei (fenil-szelenenil-halogenidek, difenil-diszelenidek) alkalmasak elektrofil reagensként kettős kötések funkcionálisálására. A molekula megfelelő szubsztituáltsága esetén szomszédcsoport részvétellel reagálnak, vagyis kiválóan használhatók heterociklusok kiépítésére. A ciklizáció regioszelektivitása általában a Baldwin szabályokkal⁵ magyarázható (az alábbi ábrán kedvezményezett az 5-exo-trig ciklizáció, ami tetrahidrofurán gyűrűt eredményez).



- A szulfoxidokhoz hasonlóan a szelenoxidok is kettőskötések prekursorai, mivel azokhoz hasonlóan a termikus syn elimináció itt is lejátsszódik.



A szulfoxidokhoz viszonyítva lényeges különbség található a reakciókörülmények között. Míg előbbieik esetében általában meglehetősen drasztikus hevítés (100°C

fölötti hőmérséklet) szükséges, addig a szelenoxidok fragmentációja az esetek többségében szobahőmérsékleten vagy az alatt is végbemegy.

A disszertáció két nagyobb fejezetből áll a természetes anyagcsaládoknak megfelelően. Így az első részben (2. pont) a prosztaciklin analogonok kutatása terén elért eredményekről számolok be. A második rész (3. pont) a természetes indol alkaloidok szintézisére irányuló kísérleteket foglalja össze. A dolgozatot egy tömör összefoglalással zárom le (4. pont).

A könnyebb áttekinthetőség kedvéért melléklelem a dolgozatban használt rövidítéseket (1. Melléklet).

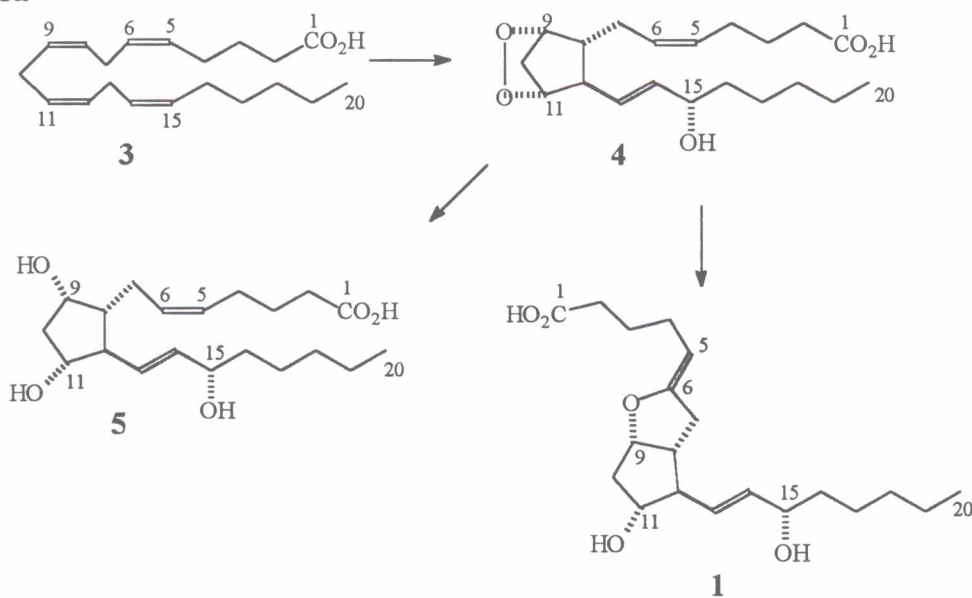
A disszertáció 2. Melléklete tartalmazza azokat a közleményeket és szabadalmakat, melyekben az eredményekről írásban beszámoltunk. Ezekben található a dolgozatban összefoglalt kísérletek részletesebb leírása, valamint az előállított vegyületek fontosabb spektrális adatai.

2. Prosztagliklin analagonok előállítása

2.1. Bevezetés

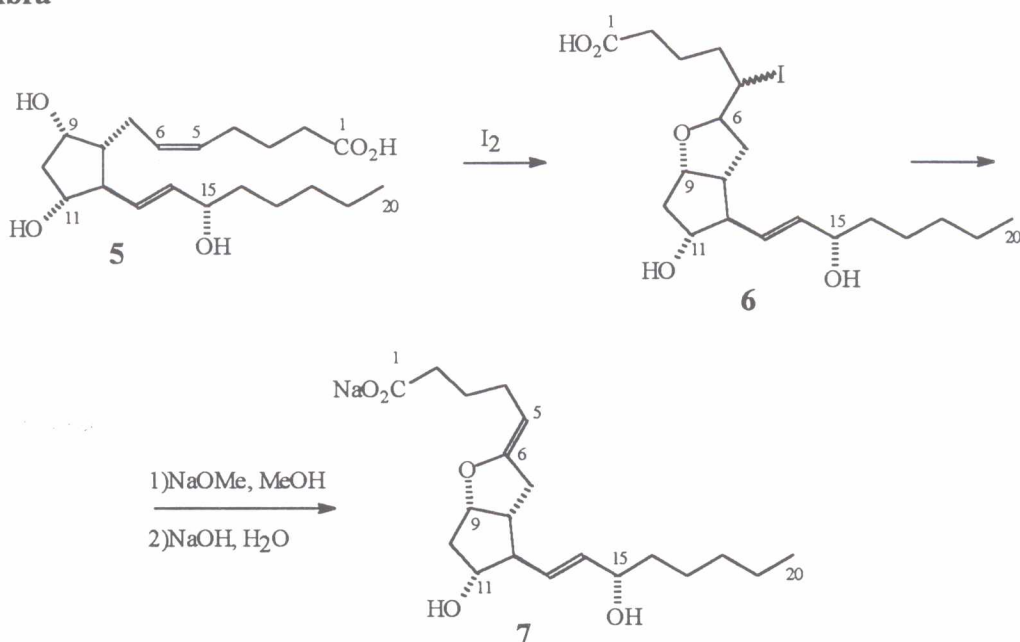
A prosztaciklin, illetve a szokásos rövidítéssel PGI_2 (1) az arachidonsav (3) egyik, biológiailag rendkívül hatásos metabolitja (1. Ábra)¹. Az 1. Ábrán a teljesség kedvéért feltüntettem a képződése során kulcsintermedierként keletkező PGH_2 (4) biciklusos endoperoxidot, melyből valamennyi prosztaciklandin, így az ábrán jelzett $\text{PGF}_{2\alpha}$ (5) is keletkezik. Ugyancsak jeleztem az ábrán a vegyületek szokásos számozását is, melyet a prosztaciklandinoknál végig követni fogok.

1. Ábra

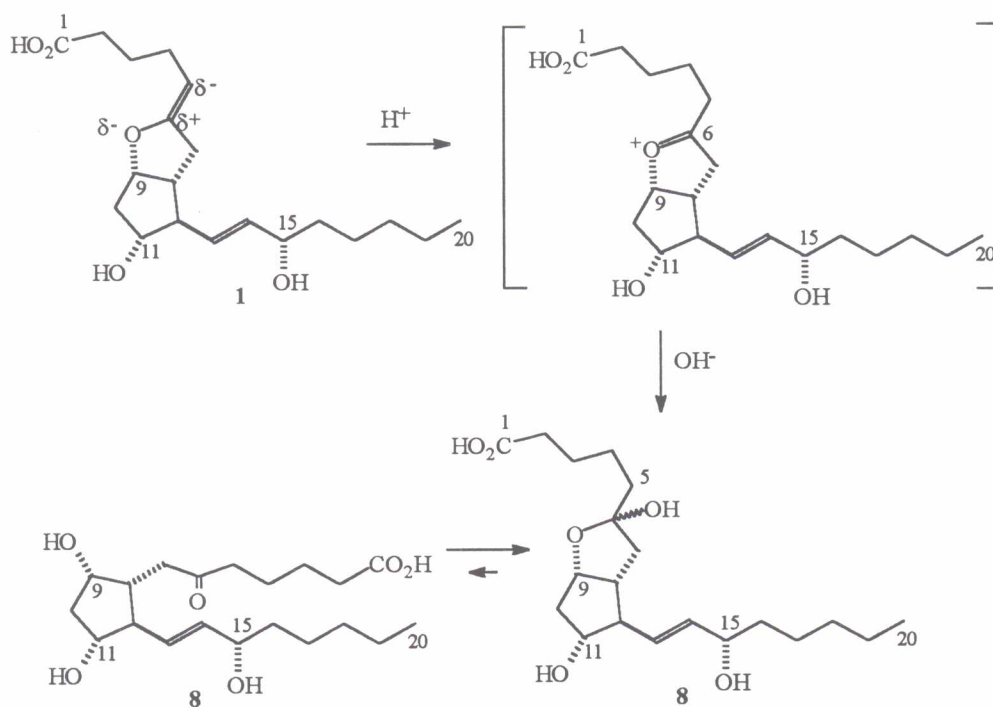


A prosztaciklin legegyszerűbb preparatív^{6,7} előállítása a könnyen hozzáférhető $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ból (5) (2. Ábra) indul ki, melynek ipari szintézise hazánkban is megvalósult. A prosztaciklin hazai totálszintézisének kidolgozásában magam is tevékeny szerepet játszottam, és az eredményekről számos közleményben⁸ és a doktori disszertáciomban⁹ számoltunk be. Az eljárás során a C(9) hidroxil szubsztituens kedvező szterikus elhelyezkedését kihasználva elektrofil reakcióban leváló csoport építhető be a C(5) szénatomra, melyből azután az enoléter szerkezeti egységet E_2 eliminációs reakcióban sztereoszelektíven lehet megkapni.

2. Ábra



3. Ábra



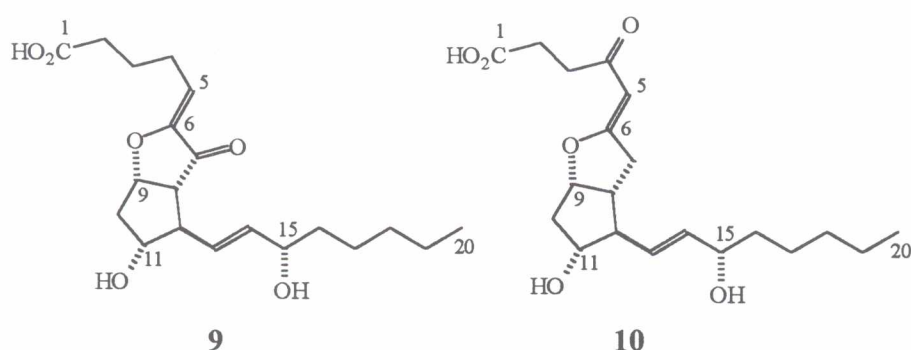
Kísérleteink elsődleges célja az volt, hogy a molekula kémiai stabilitását megfelelő mértékben növeljük. A prosztaciklin labilitását a C(5)-C(6) enoléter szerkezeti egység okozza, mely a 3. Ábrán jelzett módon sav katalízis segítségével a biológiailag hatástalan 6-keto-PGF_{1α} (8) vegyületté hidrolizál. A teljesség kedvéért

meg kell jegyezni, hogy ezt a hidrolízist feltehetően elősegítik a molekula egyéb funkciós csoportjai is [C(1) karboxil, C(11) hidroxil]¹⁰.

A prosztaciklin nagyfokú kémiai labilitása alapvetően háromféle módon csökkenthető:

- az enoléter szerkezeti egységet izoszter, kémiaailag stabil funkciós csoporttal helyettesítjük
- az enoléter szerkezeti egység elektronsűrűségét csökkentjük
- az enoléter szerkezeti egység polarizáltságát csökkentjük

A Chinoinban folytatott prosztaciklin analagon kutatás olyan vegyületek előállítására irányult, melyekben az enoléter egység megtartása mellett igyekeztünk stabil molekulákat szintetizálni. Ezek után két kézenfekvő lehetőség maradt, nevezetesen elektronszívó szubsztituensek (pl oxo csoport) bevitele a prosztaglandin számozás szerinti C(4), ill. C(7) szénatomokra. Mindkét esetben csökkentjük a kritikus enoléter funkciós csoport elektronsűrűségét, ám a kétféle stabilizálás a kettős kötés polarizációjára ellentétes hatást gyakorol. Ezt szemléltetem a 7-oxo-PGI₂ (9)¹¹ és 4-oxo-PGI₂ (10) szerkezeti elemeinek összehasonlításával (1. Táblázat).



A táblázat 1. sorában a prosztaciklin enoléterének elektroneloszlását tüntettem fel, 2. sorában az erre superponálódó 7-oxo-enon szerkezeti egységét, míg a 3. sorban a 4-oxo-enonét. Az 1. és 2. sor összeadásából látható, hogy az enoléter polarizáltsága 9 vegyület esetében csökkenni fog [a kritikus enoléter funkciós csoport C(5)-C(6) parciális töltései ellentétesek az enon polarizáltságával]. Ezzel

ellentétben az 1. és 3. sor (a **10** szubsztitúciónak megfelelő szerkezeti egység) összegzése a polarizáltság növekedését eredményezi [a C(5)-C(6) parciális töltései azonosak az enoléterben és az enonban].

1. Táblázat

Vegyület	C(7)	C(6)	C(5)	C(4)
PGI ₂ (1)	$\delta(0)$	$\delta(+)$	$\delta(-)$	$\delta(0)$
7-oxo-PGI ₂ (9)	$\delta(+)$	$\delta(-)$	$\delta(+)$	$\delta(0)$
4-oxo-PGI ₂ (10)	$\delta(0)$	$\delta(+)$	$\delta(-)$	$\delta(+)$

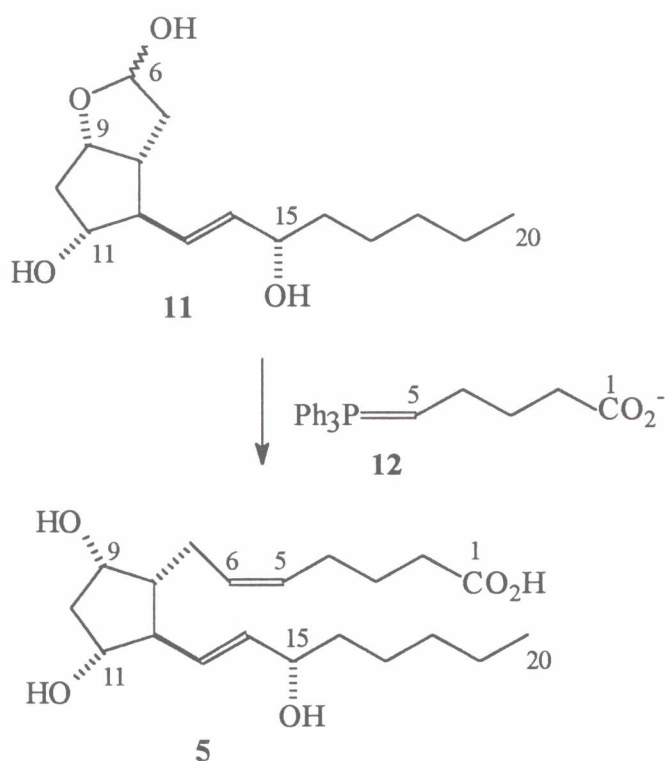
A Chinoinban mindkét stabilizálási irányban történtek szintetikus erőfeszítések¹². Én elsősorban azokban a munkákban vettem részt, melyek a C(4) irányból stabilizálják elektronszívó szubsztituenssel az enoléter funkciós csoportot, így dolgozatom további részében kizárólag ezen a területen elért eredményeket ismertetem.

2.2. Szintetikus megfontolások

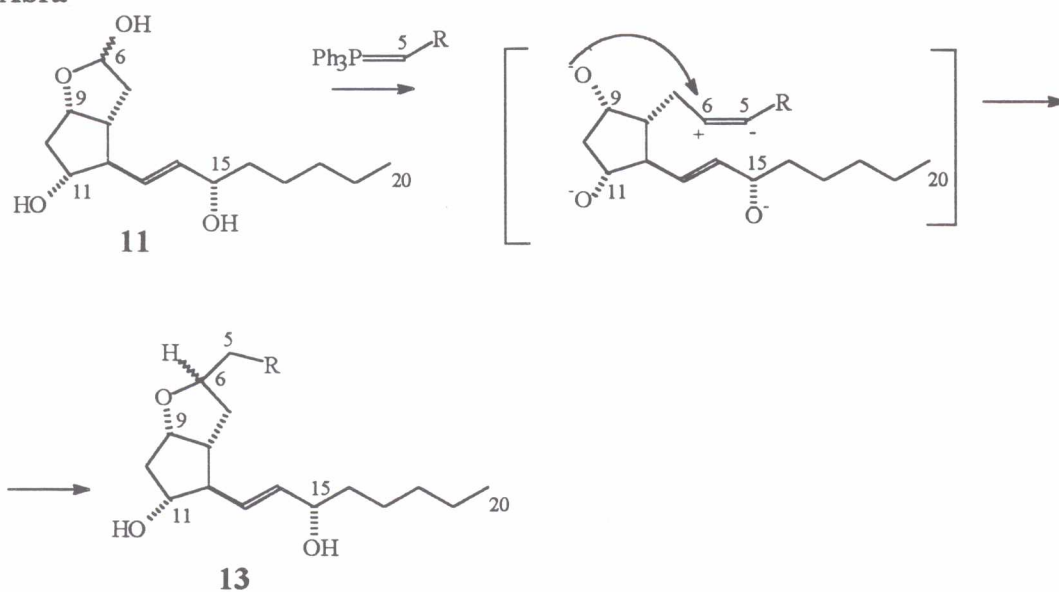
A C(4) szénatomon szubsztituált prosztaciklinek előállításának tervezésénél célszerű figyelembe venni, hogy a prosztaciklin szintézis kiindulási anyaga a PGF_{2 α} (**5**), melynek C(1)-C(5) szerkezeti egységét az utolsó lépésben Wittig reakcióval viszik be a molekulába (4. Ábra)¹³.

Abban az esetben azonban, ha a proszttaglandin a C(4) szénatomon egy elektronszívó szubsztituenszt tartalmaz, a Wittig reakció erősen bázikus körülményei között intramolekuláris Michael addícióval PGI₁ származék (**13**) képződik (5. Ábra)¹⁴.

4. Ábra

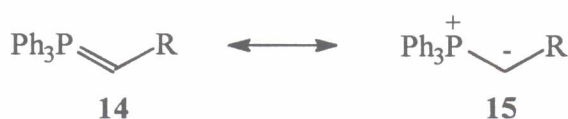


5. Ábra



Ha figyelembe vesszük, hogy az ilid egy mezomer rendszer (6. Ábra, ld. **14** és **15**), akkor a bevezető részben elmondottak alapján célszerű volt megvizsgálni különböző oxidációfokú kén- vagy szelén-szubsztituált reagensek felhasználási lehetőségét (6. Ábra, **16-19**).

6. Ábra



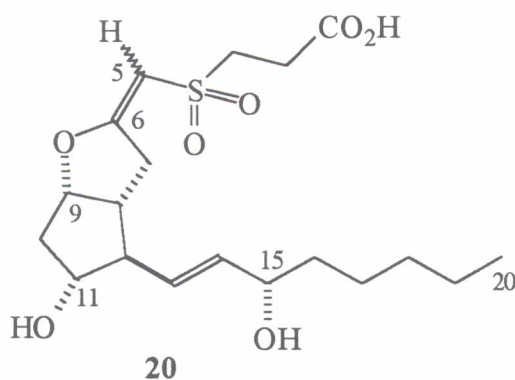
W	Szám
PhSe	16
PhS	17
PhSO	18
PhSO ₂	19

2.3. 4-Oxo-prosztaciklin és 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin és analogonjaik előállítása

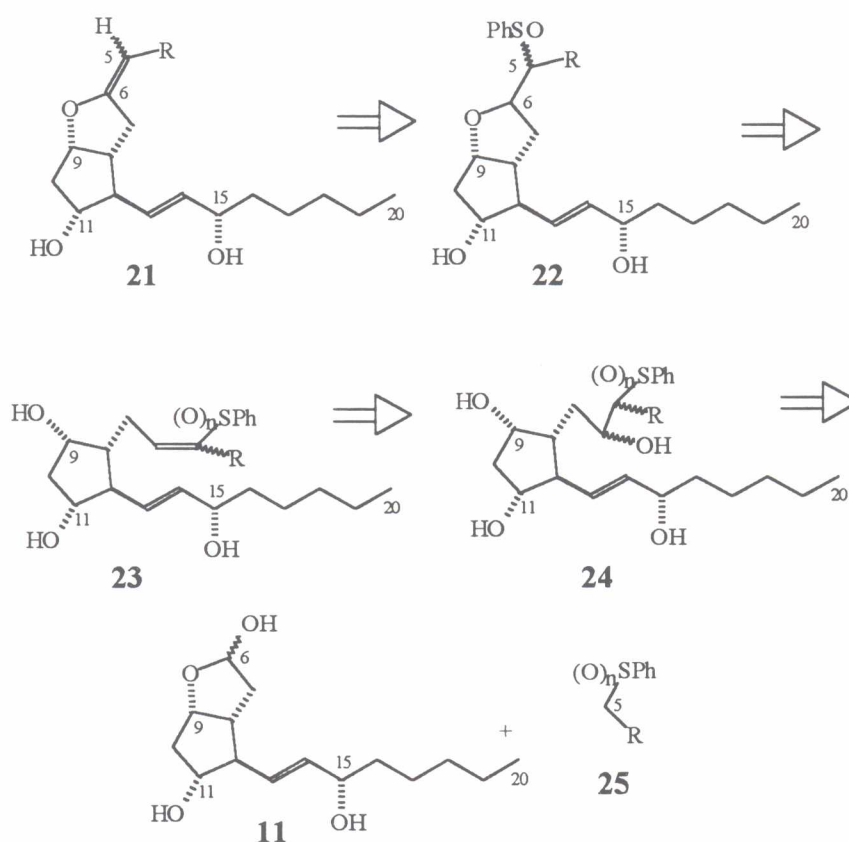
Az előző pontban leírt megfontolások alapján a 4-oxo-PGI₂ (10) és 4,4-dioxo-4-tia-PGI₂ (20) előállítására a következő retroszintetikus analízis szerint vállalkoztunk (7. Ábra).

A 21 általános szerkezetű prosztaciklin ananlogon prekursorának a 22 PGI₁ származékot tekintettük. Itt a kettős kötést egy szulfoxid eliminációjával kívántuk kialakítani.

A bevezetőben (1. pont) elmondottak szerint a szulfoxid mellett elviekben szulfon, ill. szelenoxid funkciós csoport is számításba jöhet, de a mi esetünkben, mint a későbbiekben be fogom mutatni, ezek a vegyületek nem voltak használhatók. 22 PGI₁ származék előállítását a megfelelő PGF_{2α} (23) intramolekuláris Michael addíciójával kívántuk megoldani, mely várhatóan könnyen képződik az elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó hidroxil vegyületből (24), ami az elsődleges termék 11 aldehid és 25 anionjának reakciójában.



7. Ábra



Látható, hogy ez a reakcióterv előnyöket és hátrányos pontokat is tartalmaz a klasszikus prosztaciklin előállítás^{6,7,8,9} stratégiájához képest (ld. 2. Ábra). Hátránya, hogy az enoléter szerkezeti egység sztereokémiáját tekintve ezen az úton nem meghatározott módon képződik. Rendkívül nagy előnye viszont az eljárásnak, hogy igen egyszerű lehet: ha megfelelő körülmények között végezzük **11** és **25** kapcsolását, akkor akár egy lombikban végzett átalakítással eljuthatunk **21** PGI₂, ill. **22** PGI₁ származékhoz.

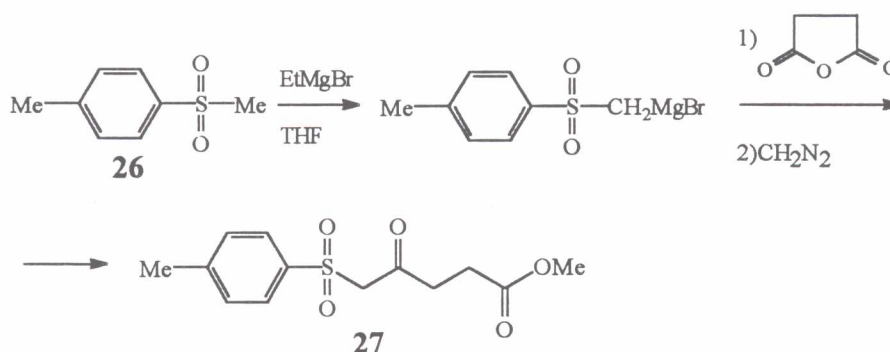
2.3.1. 4-Oxo-prosztaciklin és analogonjainak előállítása

A címben szereplő 4-oxo-prosztaciklint a fenti elvek alapján többféle megközelítéssel próbáltuk szintetizálni: mind szulfont, szulfoxidot, szulfidot, mind pedig szelenidet tartalmazó kapcsolópartnerek [16-19, ahol $R=C(O)(CH_2)_2CO_2Me$] alkalmazását megkíséreltük. Ezeket a próbálkozásokat az alábbiakban külön fejezetekben ismertetem.

2.3.1.1. β -Oxo-szulfonokkal végzett kísérletek¹⁵

A megfelelő szénatomszámú kapcsolópartner (27) előállítása irodalmi analógia¹⁶ alapján történt (8. Ábra) *para*-tolil-szulfonból (26). A reakciósor össztermelése 65-70%.

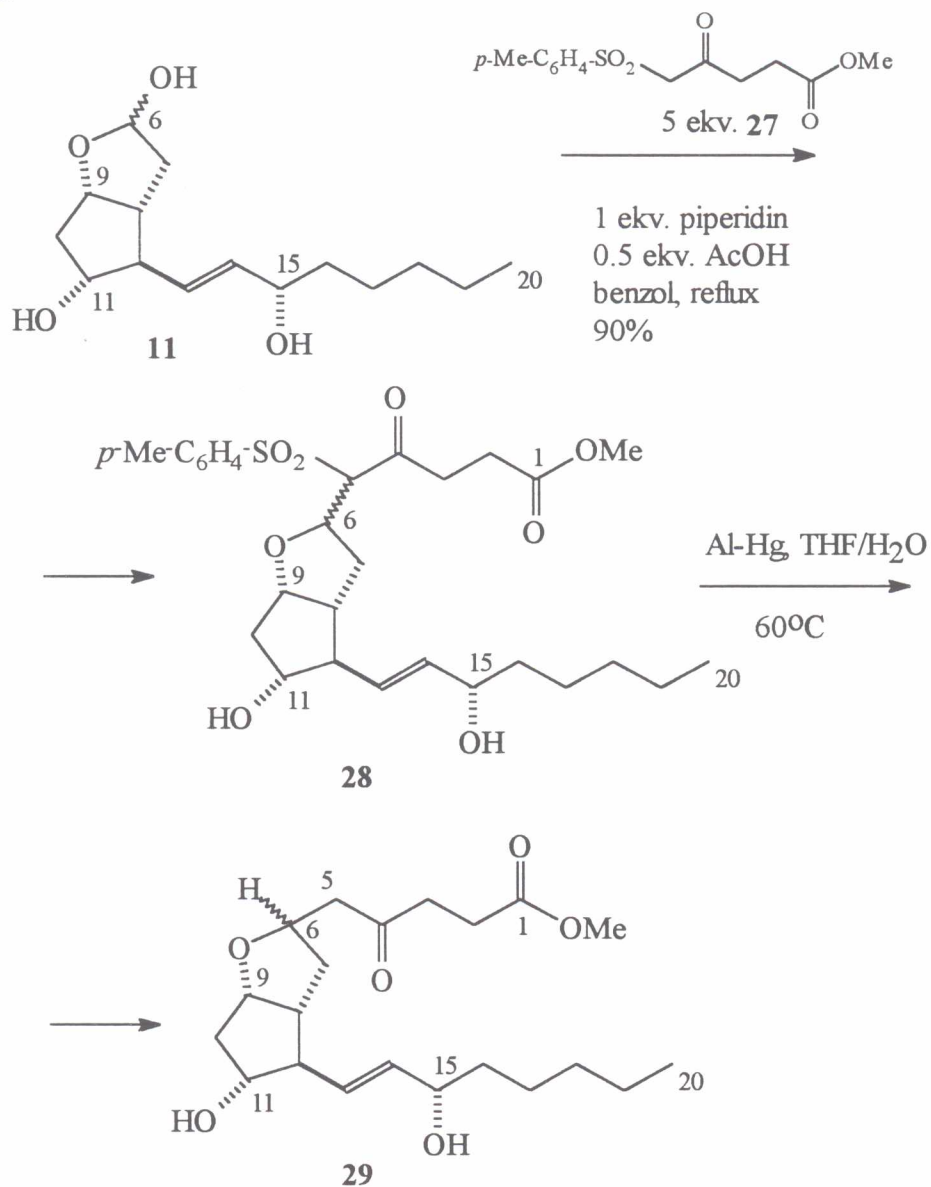
8. Ábra



Az ily módon előállított szulfont sikerült jó termeléssel Knoevenagel kondenzációs reakcióba¹⁷ vinni 11 aldehiddel (9. Ábra), melynek terméke a reakciókörülmények között intramolekuláris Michael addícióval¹⁸ képződő gyűrűzárt 28 szulfon volt. Ezzel tehát egyértelműen bebizonyosodott, hogy eredeti szintetikus elképzelésünk (7. Ábra) helyes volt: az adott reakciókörülmények között (benzol, reflux, folyamatos vízleválasztás), egy folyamatban megtörténik a 11 - 22 átalakulás (C-C kötés létrehozása addícióval, a $C=C$ kötés kialakulása eliminációval, és végül az erősen polározott telítetlen rendszerre az intramolekuláris Michael addíció). A

reakció négy izomer keverékét adta, melyeket nem sikerült kromatográfia segítségével elválasztanunk egymástól.

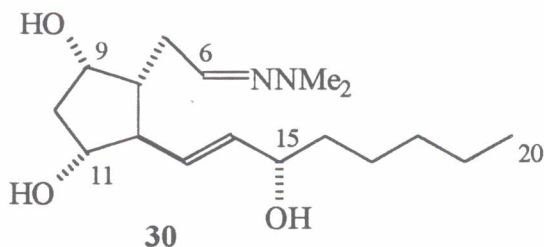
9. Ábra



A szulfoncsoport eliminációs reakcióját azonban nem sikerült megoldanunk, jóllehet többféle módszert is kipróbáltunk:

- termikus elimináció (a drasztikus reakciókörülmények között az anyag elbomlott)
- bázissal megkísérelt hidrolízis¹⁹ (NaOMe) a C(1)-C(4) lánc hasadásához vezetett

- a C(4) oxo funkciós csoport 1,1-dimetilhidrazinnal megkísérelt védeése retro-Michael addíciót eredményezett, és 11 dimetilhidrazonját (**30**) izoláltuk.
- megpróbálkoztunk C(5) szénatomra halogén bevitelével, majd ebből a tozilcsoport redukív eltávolításával és a halogén eliminációjával, de már az első lépésnél kudarcot vallottunk.



Az időközben megkezdett szulfiddal végzett kísérletek sikerei (ld. következő pont) után ezt a vonalat nem folytattuk tovább. A teljesség kedvéért még elvégeztük a tozil csoport alumínium-amalgámmal²⁰ történő redukív eltávolítását (85%), így az irodalomból már ismert 4-oxo-PGI₁ metilészter²¹ (**29**) eredeti szintézisét valósítottuk meg.

2.3.1.2. β -Oxo-szulfidokkal és β -oxo-szulfoxidokkal végzett kísérletek²²

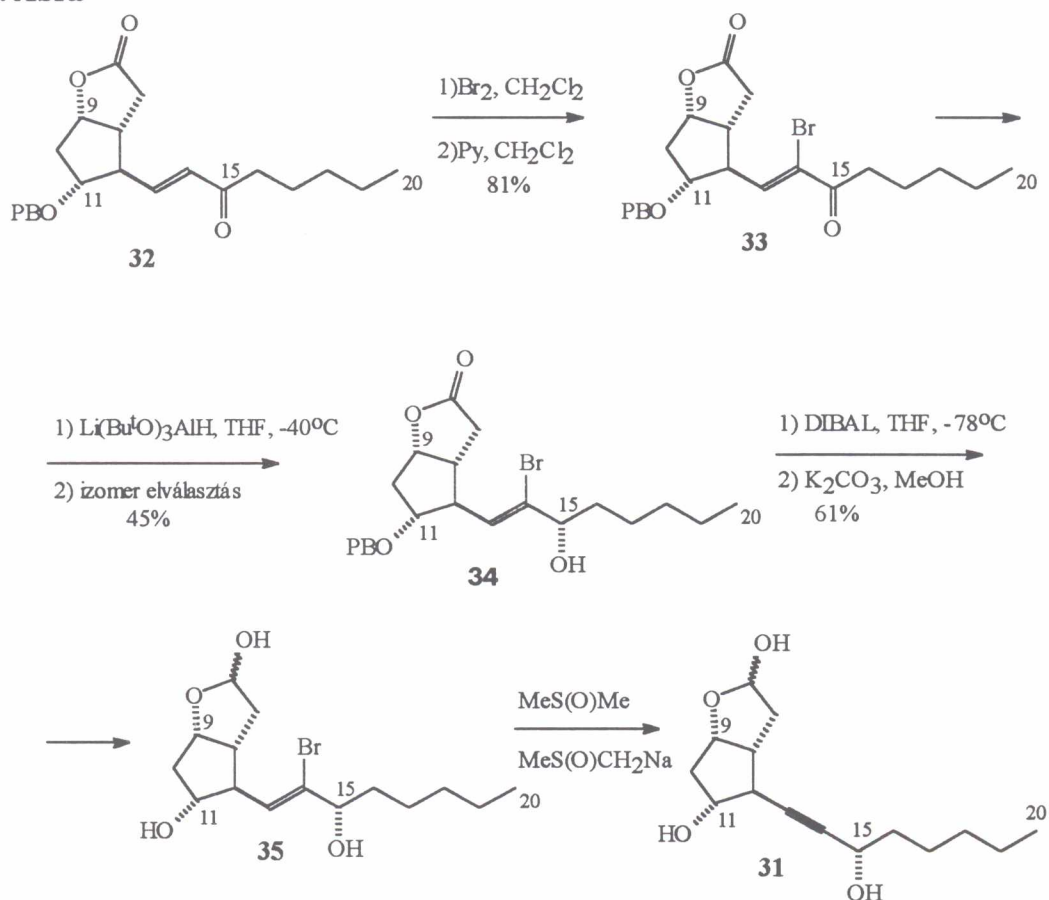
A szulfonokkal végzett kísérletek közben a megfelelő szulfidok és szulfoxidok előállításával és Knoevenagel reakciójával is foglalkoztunk. Mivel prosztaciklinek szintézisére ezt a módszert még nem alkalmazták, ezért vizsgáltuk annak alkalmazhatósági körét is. A kapcsolópartnerek előállítását ismertetem a fejezet elején.

Hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatra irodalmi analógia alapján²⁴ elkészítettük 11 laktol didehidro analogonját is (10. Ábra, **31**)²³.

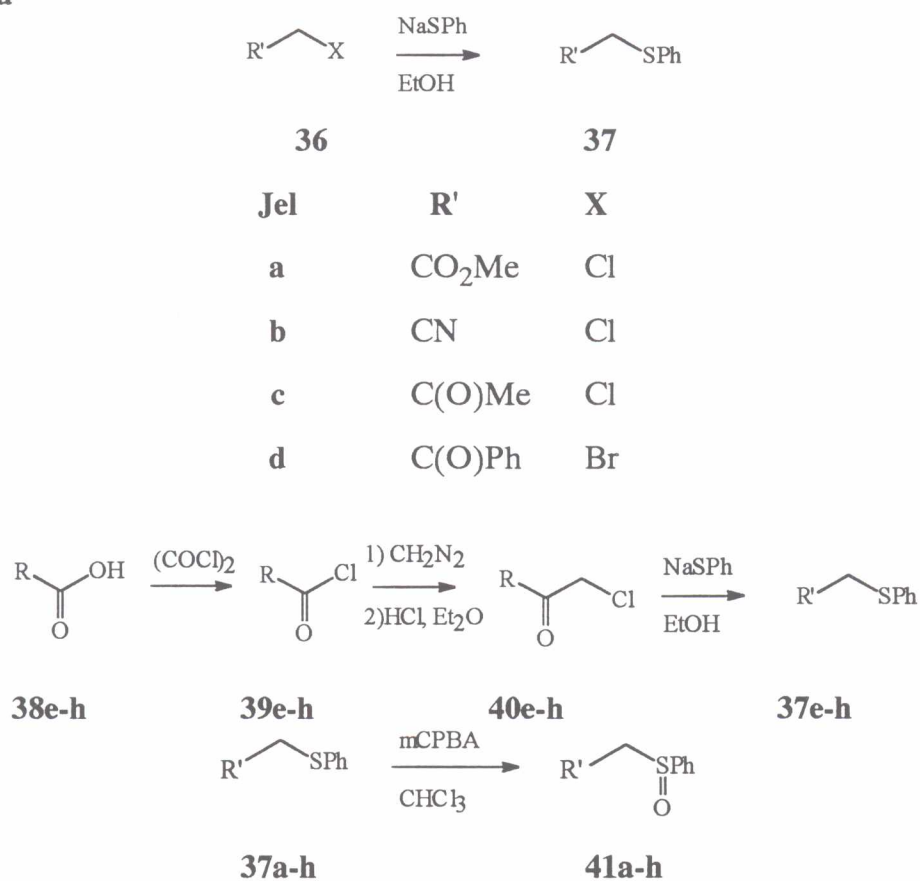
A szulfid és szulfoxid kapcsolópartnereket a 11. Ábra szerint állítottuk elő. Az átalakítások izolált termelését a 2. Táblázatban tüntettem fel. Az ott használt kiindulási anyagok közül **36d** bromid, valamint **36a-c** kloridok kereskedelemről rendelkezésemre álltak, így ezeknél az anyagoknál a negyedik oszlopban

feltüntetett termelés értékek a halogenid - szulfid cserére vonatkozik. Azokban az esetekben, amikor a megfelelő halogenid nem volt kereskedelmileg hozzáférhető (**36e-h**), **38e-h** karbonsavakból indultunk ki, melyek különösebb nehézség nélkül oxalilkloriddal savkloriddá (**39e-h**) alakíthatók, ezek azután Arndt-Eistert szintézissel²⁵ a táblázatban szereplő kiindulási vegyületeket eredményezték (**36e-h**). Ekkor a táblázat negyedik oszlopában szereplő értékek az Arndt-Eistert átalakítás és a klorid - szulfid csere együttes termelését jelzik. **36d** kivételével valamennyi szulfidot kitűnő termeléssel a megfelelő szulfoxiddá (**41**) oxidáltuk. Legcélravezetőbbnek a 3-klór-perbenzoesav használata bizonyult (CHCl_3 , 0°C). A táblázatban a termelési értékeken kívül feltüntettem a vegyületekben lévő savas CH_2 protonok $[\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{Ph}]$, ahol $n=0$ vagy 1 ^1H NMR eltolódásait (CDCl_3 , ppm, tetrametilszilán belső standard), azok felhasadását, valamint az esetleges geminális csatolási állandókat (Hz).

10. Ábra



11. Ábra



2. Táblázat

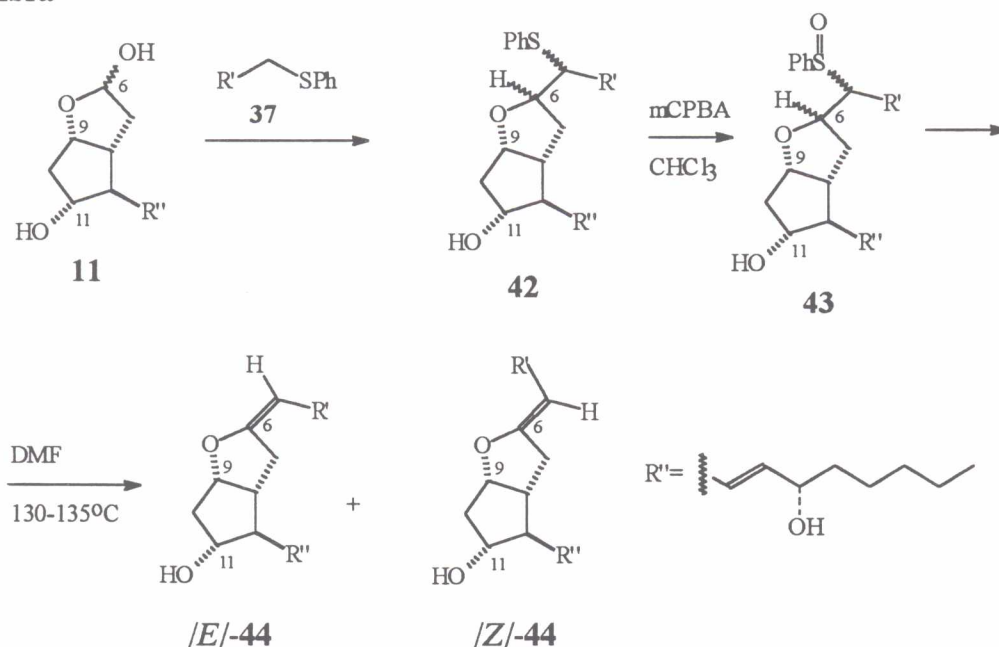
	Kiind. vegy.	R'	Szulfid(37)			Szulfoxid(41)		
			Jel	Term.	δ	Jel	Term.	δ
				%	CH ₂ S		%	CH ₂ SO
1	36a	CO ₂ Me	a	91	3.64(s)	a	87	3.66(d) 3.85(d), J=15.7
2	36b	CN	b	95	3.54(s)	b	79	3.66(d) 3.84(d), J=15.8
3	36c	C(O)Me	c	93	3.67(s)	c	83	3.82(s)
4	36d	C(O)Ph	d	83	4.27(s)			
5	39e	C(O)(CH ₂) ₄ Me	e	89	3.65(s)	e	95	3.73(d) 3.96(d), J=12.9

2. Táblázat (folyt.)

	Kiind. vegy.	R'	Szulfid(37)			Szulfoxid(41)		
			Jel	Term.	δ	Jel	Term.	δ
				%	CH_2S		%	CH_2SO
6	39f	$\text{C(O)}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$	f	90	3.93(s)	f	93	3.93(s)
7	39g	$\text{C(O)}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$	g	85	3.64	g	87	3.78(s)
8	39h	$\text{C(O)}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$	h	90	3.64	h	90	3.82(s)

Az előzőekben megadott módon előállított reagensek közül először a szulfidokkal (**37**) végeztünk kísérleteket (12. Ábra, 3. Táblázat). Nagy meglepetésünkre a szulfonokhoz hasonló módon a szulfidok többsége (**37c-h**) is jó termeléssel a megfelelő ciklizált prosztoglandin származékká (**42**) alakult.

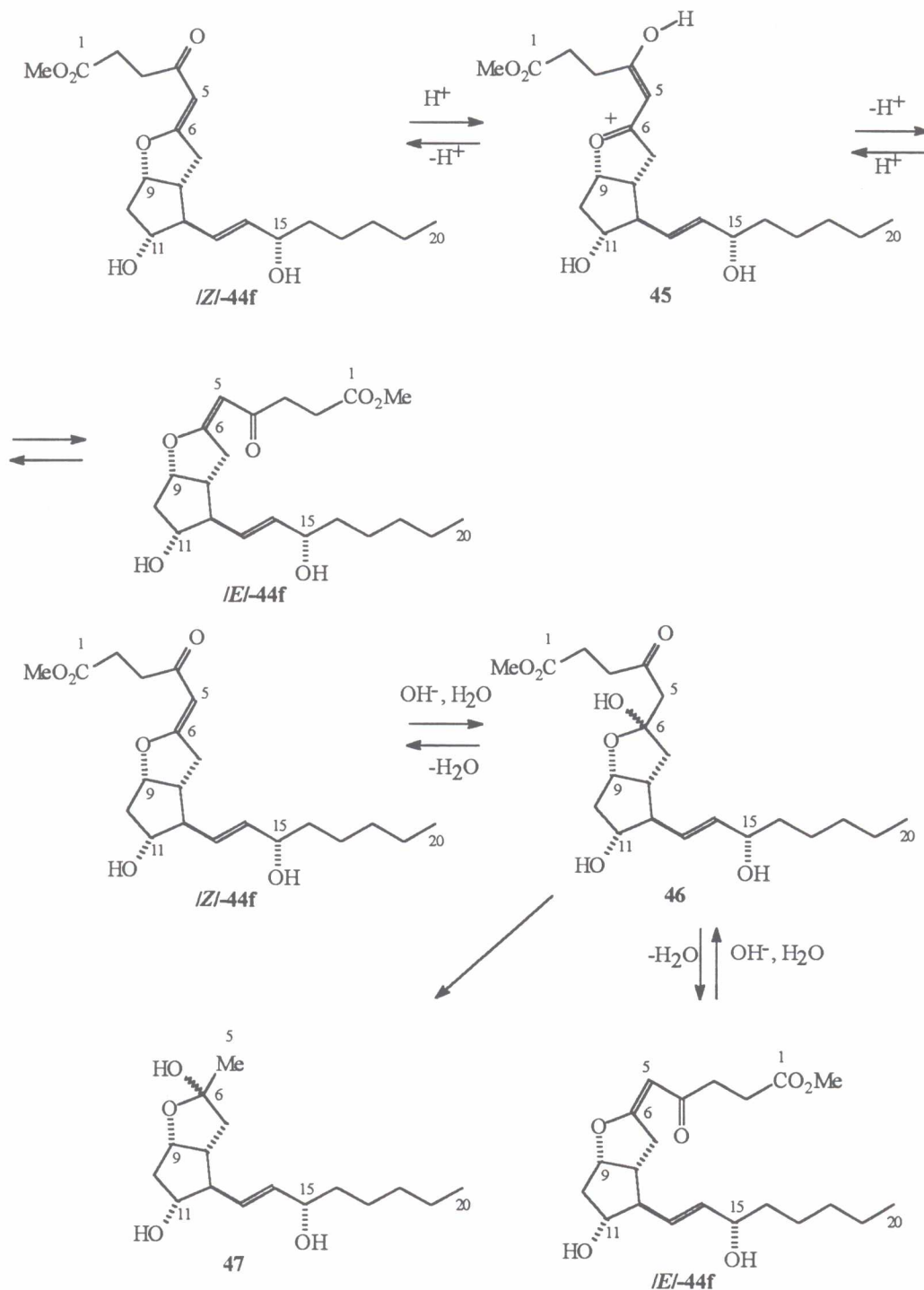
12. Ábra



Kivételt képeztek az 1. és 2. sorban feltüntetett szulfidok (**37a, b**), melyek esetében a kiindulási laktolt kaptuk vissza. A többi kísérletben a kapcsolási reakció igen jó termeléssel játszódott le. Az így kapott izomerelegyeket (elvileg négy megkülönböztethető enantiomer) kromatográfia segítségével sohasem sikerült

szétválasztanunk. Az előzőekben jól bevált 3-klór-perbenzoesavas oxidáció ezeknél a molekuláknál is kitűnő termeléssel a kívánt szulfoxidokat (**43**) eredményezte, mint nyolc diasztereomer elválaszthatatlan elegyét. A reakciósor befejező lépése, a termikus elimináció általában elfogadható termeléssel vezetett a kívánt prosztaciklin analogonhoz (**44**).

13. Ábra



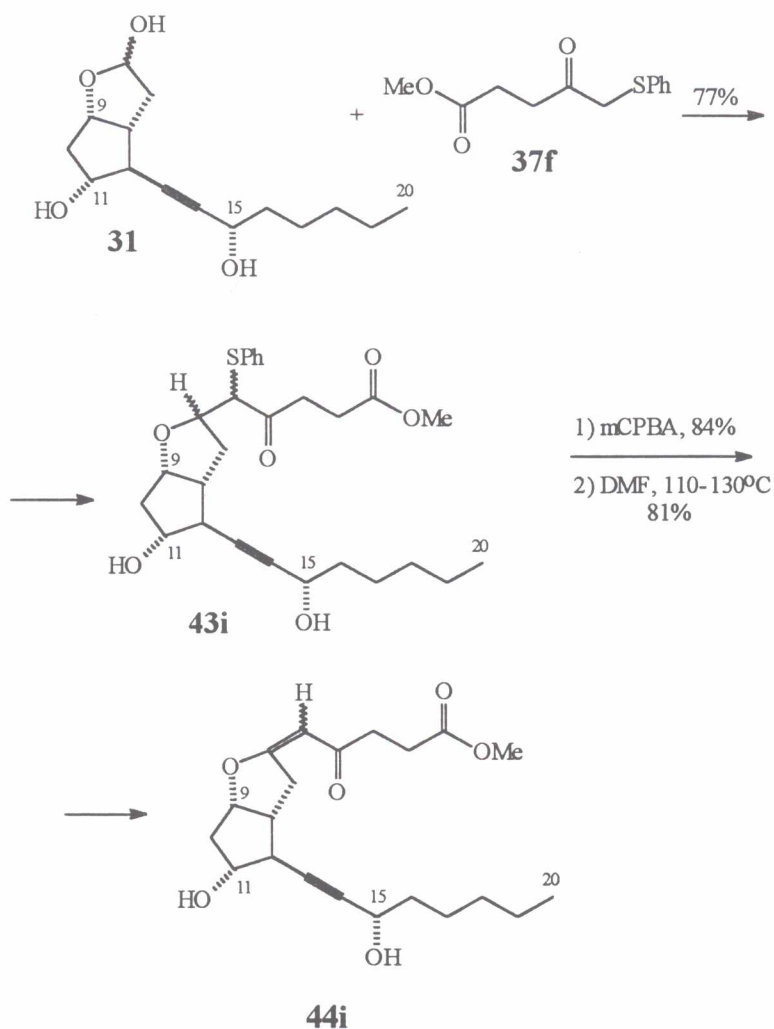
Ezen a ponton az */E/*, */Z/* izomereket kromatográfiával el tudtuk választani. Az egyes izomerek sztereokémiai azonosítását ^1H NMR segítségével minden további nélkül el lehetett végezni, mivel a karakterisztikus enoléter proton (C-5) az */E/* izomereknél rendre kb. 0.7 ppm értékű eltolódást mutatott a kisebb térerők irányába. Erre analógiát az Upjohn kutatói a prosztaciklin izomereknél már közöltek²⁶. Ugyancsak jellegzetes volt, hogy a */Z/* izomerek polaritása VRK körülmények között számottevően nagyobb volt (a VRK vizsgálatok szerint minden izomerpár esetében kb. $R_f=0.1$ érték különbség van). A 4. sorban az elimináció során csupán egy izomert kaptunk, amiről nem tudtuk egyértelműen bebizonyítani, csak valószínűsíthető, hogy a nagyobb termodinamikai stabilitású */E/* izomer.

3. Táblázat

	Szulfid	Term.	Szulfoxid	Term.	PGI ₂ analagon		
	42	%	43	%	44	Term.(%)	E/Z
1	a	0					
2	b	0					
3	c	81	c	85	c	43	4/1
4	d	84	d	91	d	41	*
5	e	87	e	93	e	63	5/1
6	f	90	f	85	f	50	2.7/1
7	g	78	g	95	g	56	3/1
8	h	85	h	87	h	52	2.5/1

Az izomerek között egyébként rendkívül nagy a termodinamikai stabilitásbeli különbség (4-oxo-PGI₂ észter, **44f**, esetében 0.1 ekv. DBU segítségével csaknem tiszta */E/* izomert lehet kapni). A molekulák savérzékenysége is a kettőskötés izomerizációjában nyilvánult meg (pl. nem megfelelő tisztaságú CDCl_3 oldószerben ezt tapasztaltuk).

14. Ábra



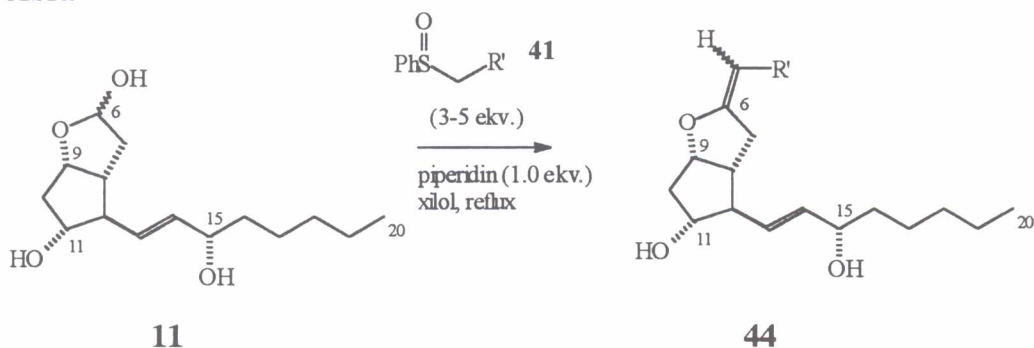
A fent leírt molekulák kémiaailag mindenképpen stabilabbak a természetes prosztaciklinnél, jelentős bomlás csak drasztikusabb körülmények (elsősorban erős bázis) hatására következett be. Ez a megfigyelés teljességgel értelmezhető a 2.1. pontban az 1. Táblázattal illusztrált elképzelésekkel, mely szerint a molekulák savérzékenysége csökken [kisebb elektronsűrűség a C(5)-C(6) kettőskötésben], viszont a nagyobb polarizáltság következtében bázikus körülmények között nukleofil támadásra a molekula érzékenyebbé válik. A 13. Ábrán bemutatott magyarázat szerint savas körülmények között első lépésben a C(4) karbonil-csoport protonálódik, ami **45** karbénium ionon keresztül eredményezi az izomerizációt. Bázikus vizes körülmények között feltehetőleg egy hidroxid anion reverzibilis nukleofil támadása egy C(4)-C(6) diont (**46**) hoz létre, mely enyhe

körülmények között ismét csak izomerizációhoz vezet. Ebben az esetben azonban irreverzibilis láncszakadásra is lehetőség van (erős bázis, hosszabb reakcióidő).

A fentiekkel teljesen analóg módon a korábbiakban ismertetett didehidro származékot (**31**) is a megfelelő prosztaciklin analogonná (**44i**) lehetett alakítani (14. Ábra).

Az analóg szulfoxidok (**41c**, **e-h**) Knoevenagel reakciója is elvégezhető (4. Táblázat, 15. Ábra). Ekkor a viszonylag érélyes reakciókörülmények között a szulfoxid eliminációja is bekövetkezik, és közvetlenül 4-oxo-PGI₂ analogonokat (**44**) izolálunk. Ebben az esetben sem sikerült reakciót végrehajtani az acetyl származékokkal (**41a**, **41b**, 1., 2. sor). A többi megvizsgált szulfoxid a táblázatban megadott termelésekkel vezetett a prosztaciklin analogonokhoz. Ezek izomereioszlása megegyezett az előző módszer értékeivel (ld. 3. Táblázat).

15. Ábra



4. Táblázat

Kiind.szulfoxid (41)			PGI ₂ analogon (44)	
	Jel	R'	Jel	Term. (%)
1	a	CO ₂ Me	a	0
2	b	CN	b	0
3	c	C(O)Me	c	32
4	e	C(O)(CH ₂) ₄ Me	e	33
5	f	C(O)(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	f	33

4. Táblázat (folyt.)

Kiind.szulfoxid (41)			PGI ₂ analogon (44)	
	Jel	R'	Jel	Term.(%)
6	g	C(O)(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	g	35
7	h	C(O)(CH ₂) ₄ CO ₂ Et	h	28

Tehát sikerült egy rendkívül egyszerű eljárást találnunk 4-oxo-prosztaciklin előállítására. A gyakorlati megvalósítás szempontjából azonban a hosszabb, szulfidos eljárás (12. Ábra) alkalmasabb, mivel a szulfoxidos módszer reakcióelegyenek tisztítása rendkívül nehézkes.

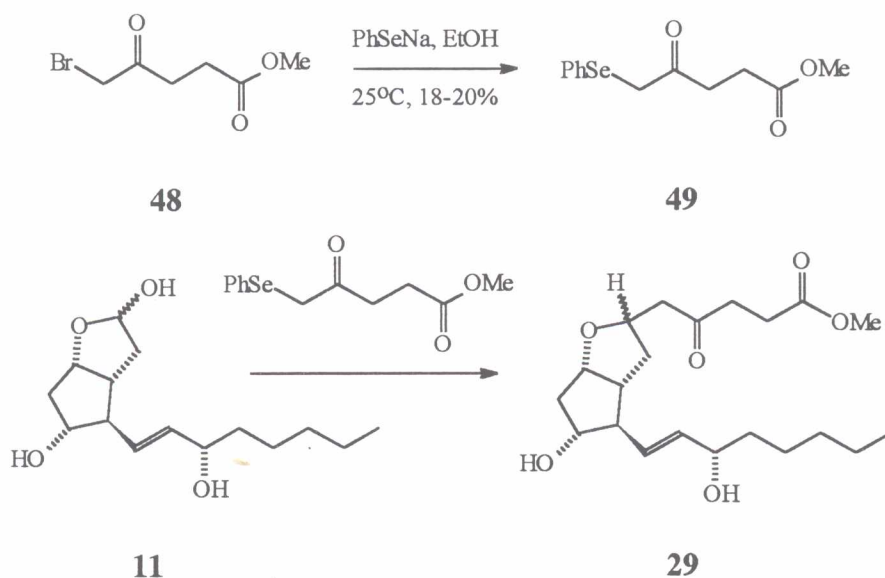
2.3.1.3. β -Oxo-szelenidekkel végzett kísérletek²⁷

Az előző fejezetben leírtak szerint a 4-oxo-prosztaciklin szintézisét β -oxo-szulfidok, illetve β -oxo-szulfoxidok felhasználásával sikeresen meg lehet oldani. Látható volt ugyanakkor az is, hogy a kettős kötés kialakítására szolgáló termikus elimináció viszonylag alacsony termeléssel játszódik le, melynek magyarázata elsősorban a meglehetősen drasztikus reakciókörülményekben kereshető.

Ennek alapján célszerű volt megpróbálkozni a megfelelő szelén analogonok reakciójával is, hiszen irodalmi adatok szerint⁴ a szelenoxid funkciós csoport termikus eliminációja igen enyhe körülmények között elvégezhető.

A Knoevenagel kondenzáció elképzelt kapcsoló partnerét (49) a szulfiddal analóg módon állítottuk elő a megfelelő bromidból (48) (15. Ábra), mely levulinsav metanolban végzett brómozásával készült. A szulfidoknál sikeres kondenzációs reakció ebben az esetben azonban szintetikus szempontból sikertelen volt. Gyenge, rosszul reprodukálható termeléssel mindössze 4-oxo-PGI₁ metilésztert (29) sikerült a reakcióelegyből izolálni (16. Ábra).

16. Ábra

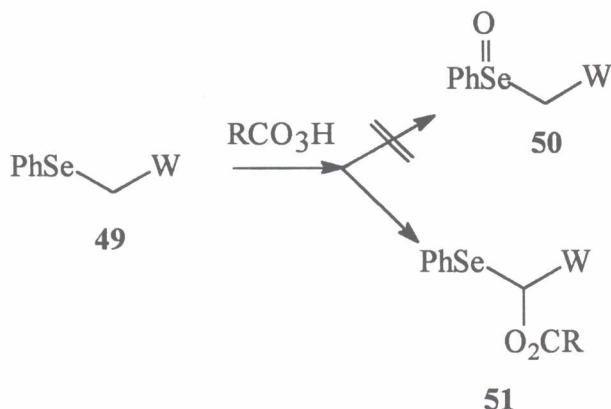


A reakció sikertelenségét azzal magyarázhatjuk, hogy a fenilszelenenil csoport kisebb elektronegativitása következtében nem képes a karbanion megfelelő stabilizálására. Az elhúzó reakcióidő feltehetően fénnnyel vagy termikusan iniciált gyökös reakciót tesz lehetővé, és ennek terméke a PGI₁ származék.

Ezek után megkíséreltük a megfelelő szelenoxidok előállítását, hiszen ebben az esetben nagyobb esély volt a kondenzációs reakció sikerére.

Meglepő módon azonban a várt oxidáció (**50** képződése) helyett egy, az irodalomban addig még nem ismert szeleno-Pummerer átrendeződés játszódott le²⁸ (17. Ábra, **51**, ahol W=COCH₂CH₂CO₂Me).

17. Ábra



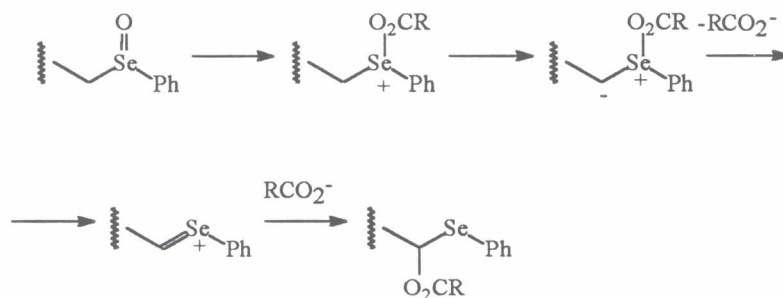
A reakció érvényességi körét vizsgálva megállapítottuk, hogy közepes termeléssel többféle szelenid és oxidálószer esetében is hasonló átalakulás megy végbe (5. Táblázat).

5. Táblázat

W	R	Termelés(%)
CO ₂ Me	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	37
CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	43
CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Me	40
CN	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	45
CN	Me	58

Az átalakulás a Pummerer reakció irodalomban általánosságban elfogadott mechanizmusával²⁸ értelmezhető (18. Ábra).

18. Ábra

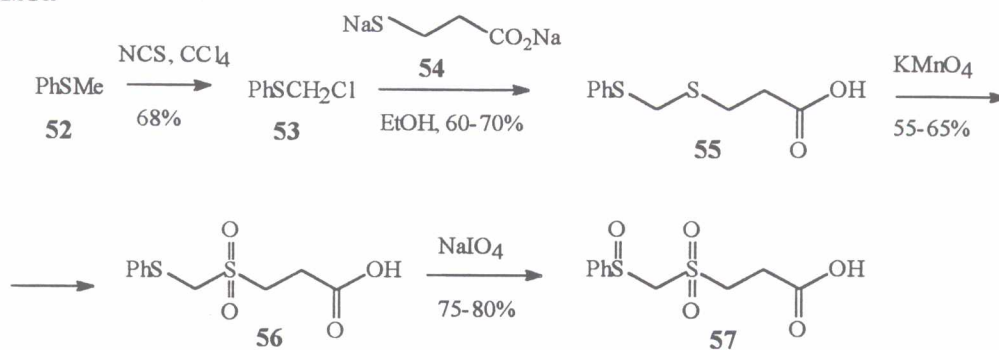


Összefoglalva a 2.3.1. pontban ismertetett eredményeket, tehát sikerült eredeti eljárással eredeti prosztaciklin analogonokat szintetizálnunk. Foglalkoztunk az új reakció alkalmazhatósági körével, tisztáztuk a prosztaciklin analogonok sztereokémiáját.

2.3.2. 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin előállítása²⁹

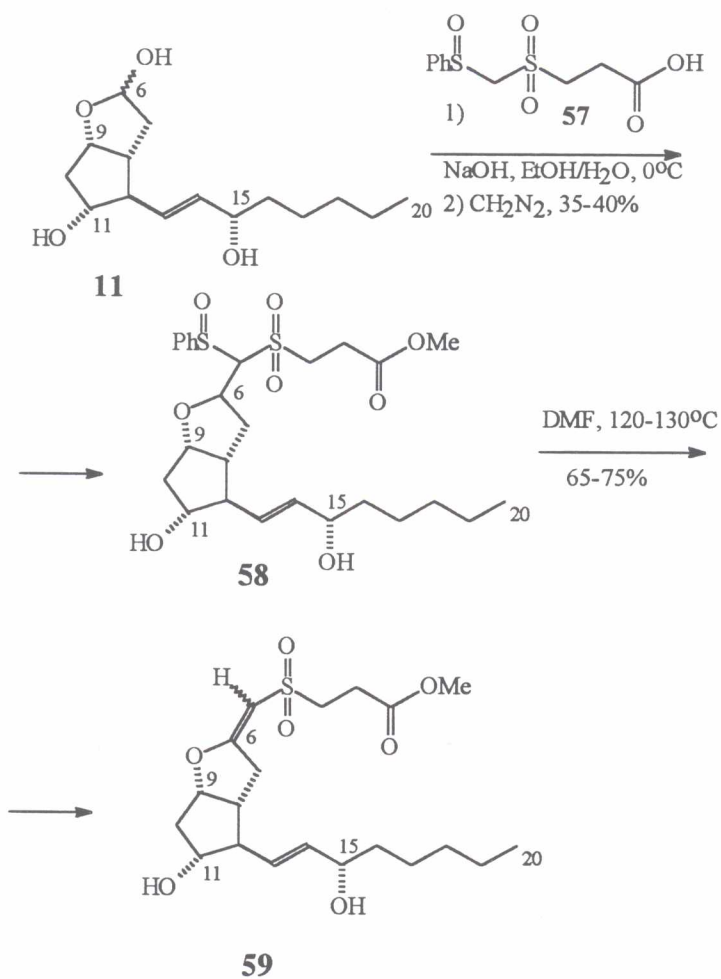
A 4-oxo-prosztaciklinnél ismertetett eljárás analógiájára indítottuk meg a címben szereplő analogon (20) szintézisére irányuló kísérleteinket.

19. Ábra



Az aktív metilénsoportot tartalmazó kénvegyületek (**56**, **57**) előállítása az 19. Ábrán feltüntetett eljárással történt.

20. Ábra



Az irodalomban nem közöltek a kívánt kapcsolópartnerekhez analóg vegyületeket, úgyhogy eredeti módszert kellett kidolgoznunk előállításukra³⁰. A megközelítés azon a felismerésen alapult, hogy a nagyobb elektronsűrűséggel rendelkező (jelen esetben az alkil szubsztituenshez kapcsolódó) kénatom jó szelektivitással oxidálható mind kálium-permanganáttal szulfonná, mind pedig nátrium-meta-perjodáttal szulfoxiddá³¹. Ennek megfelelően tioanizol (**52**) klórozásával jutottunk **53** klórmethyl-fenilszulfidhoz, melyet β -merkaptó-propionsav dinátrium sójával szubsztituáltunk. Ezután az ábrán jelzett oxidációs reakciókkal előállítottuk **56** szulfidot és **57** szulfoxidot, a két tervezett kapcsolópartnert.

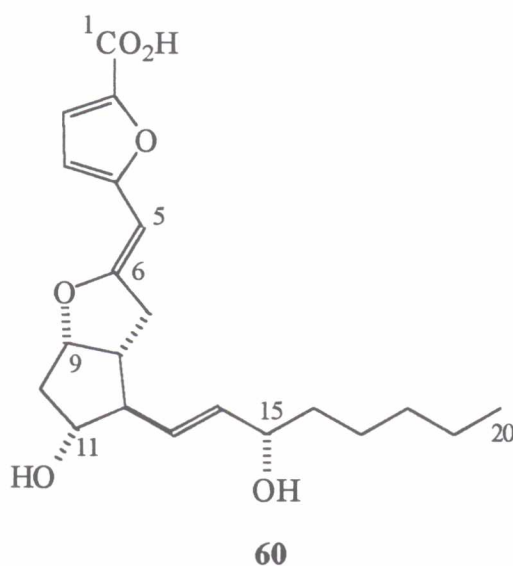
Kezdeti kísérleteink, melyeket a korábbi eljárásunkhoz hasonlóan Knoevenagel kondenzáció körülményei között hajtottunk végre, rendre kudarcot vallottak. Végül is sikeres kapcsolást kizárólag **57** szulfoxiddal értünk el (20. Ábra).

Jeges hűtés közben nátrium-hidroxiddal közepes termeléssel a ciklizált szulfoxidot (**58**) nyertük, mely izomerek elválaszthatatlan keveréke. A szokásos termikus elimináció jó termeléssel vezetett a kívánt prosztaciklin analogonhoz (**59**). Az így kapott termék az */E/* és */Z/* izomerek kromatográfiásan könnyen szétválasztható 3:1 arányú elegye. A sztereokémiai azonosítás a jelen esetben is könnyen elvégezhető volt az ¹H NMR spektrumból. A prosztaciklin számozás szerinti C(5)-H az előbbi izomernél 5.72 ppm, az utóbbinál 5.23 ppm értékeknél jelent meg (C₆D₆). Ez a 4-oxo-PGI₂ izomerekkel (2.3.1. pont) és az irodalomban megadott tendenciákkal²⁷ összhangbanan egyértelműen bizonyítja a sztereokémiát. A molekula kémiai stabilitása a 4-oxo-prosztaciklinhez hasonló, de bázisérzékenysége erősebb. Ez jelen esetben olyan nagy mértékű, hogy a megfelelő karbonsavat (**20**) lúgos hidrolízissel nem is sikerült előállítanunk.

Az így szintetizált prosztaciklin analogon (**59**) biológiai aktivitása a prosztaciklinhez viszonyítva több nagyságrenddel gyengébb.

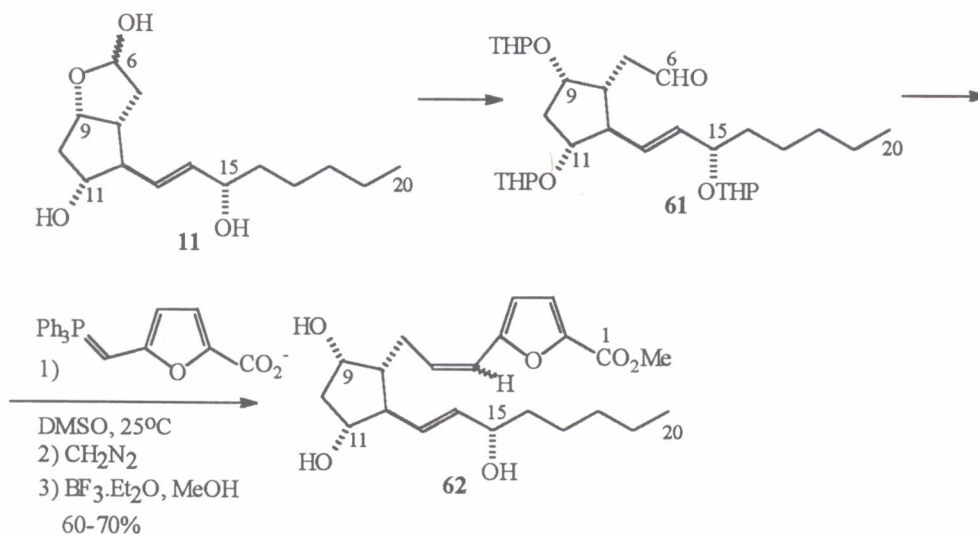
2.4. 2,3,4-Trinor-2',5'-interfuranilén prosztaciklin előállítása³¹

A prosztaciklin labilis enoléter funkciós csoportjának egy másik lehetséges módja az érzékeny kettőskötés aromás gyűrűvel történő konjugációjával valósítható meg⁶. Ebben az irányban kezdett kísérleteket Dr. Tömösközi István, akkor a Chinoi kutatója, amikor célul tűzte ki a címben jelzett vegyület (**60**) szintézisét³².



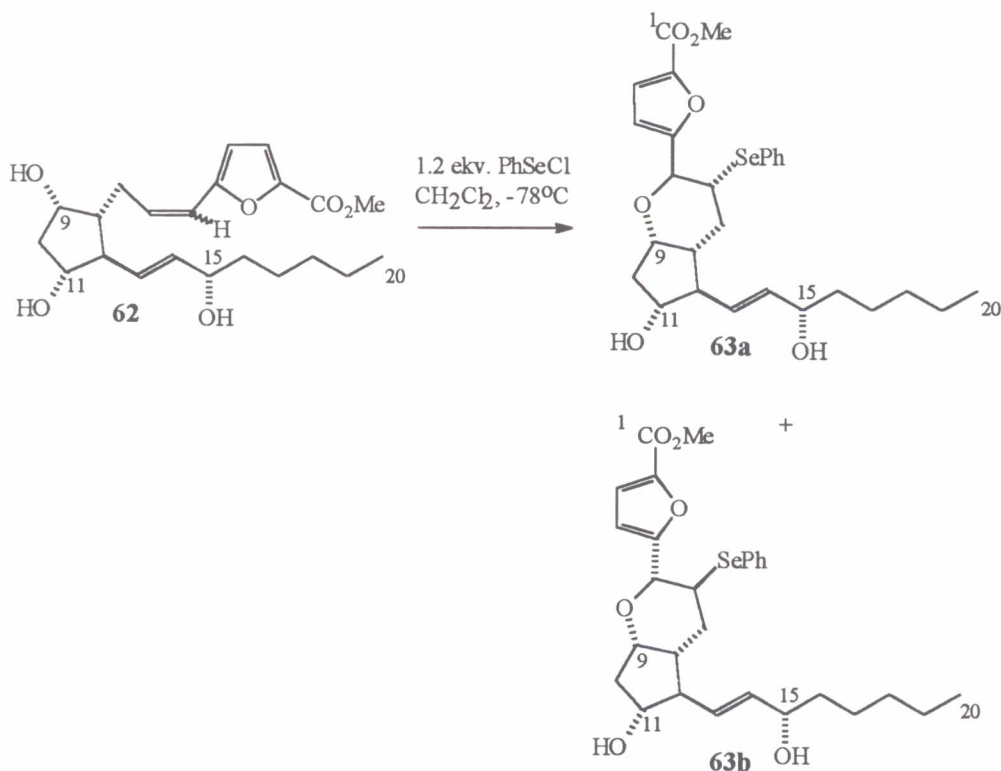
A szintetikus megközelítés a prosztaciklin előállítás elvi menetét követte (ld. 2. Ábra). Ennek megfelelően szintetizálta a megfelelő $\text{PGF}_{2\alpha}$ származékot (21. Ábra, **62**).

21. Ábra



Tömösközi dr. előkísérleteit folytatva megállapítottuk, hogy a fenti módszerrel előállított **62** PGF_{2α} analogon a kromatográfiásan elválaszthatatlan /E/ és /Z/ izomerek 60/40 arányú keveréke [C(6)H proton jellemző, transz: δ: 6.47 ppm, J= 15.8 Hz, cisz: δ: 5.84 ppm, J= 11.7 Hz]. A prosztaciklin szintézis stratégiától ezen a ponton el kellett térnünk, mivel a hagyományos jódozással kapott termék (ld. 2. Ábra, **6** analogonja) rendkívül bomlékony volt. Ezért a ciklizációt fenilszelenenil-kloriddal hajtottuk végre (22. Ábra).

22. Ábra

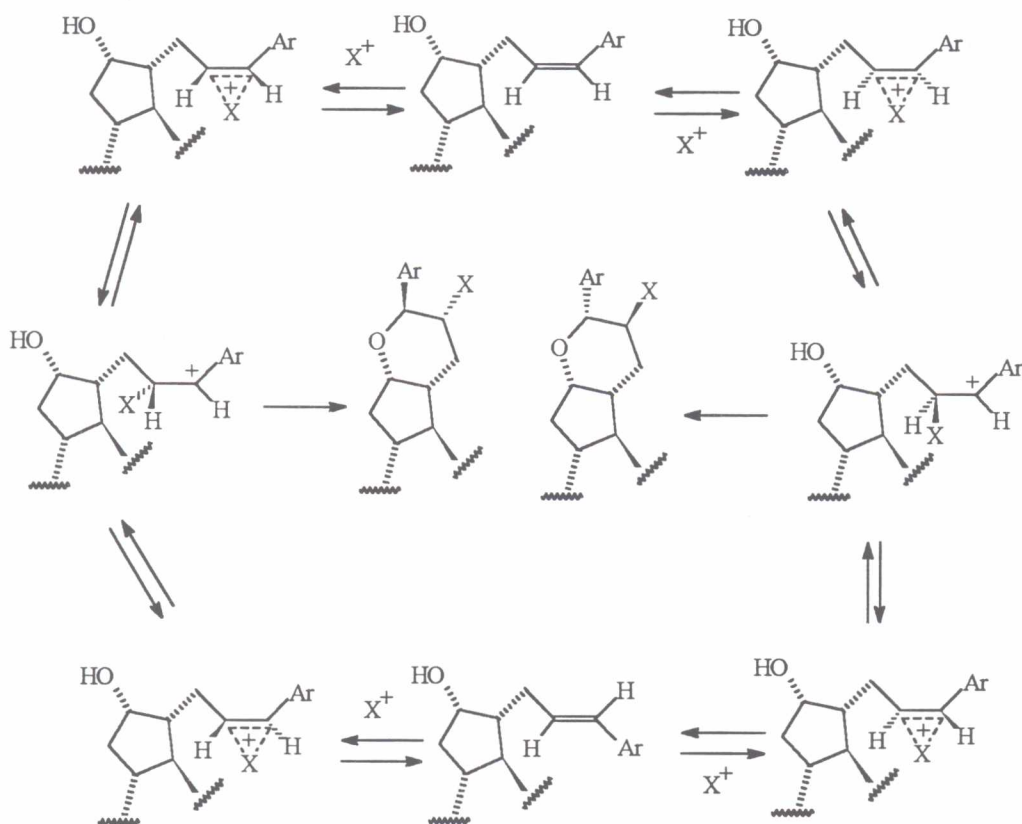


A reakcióban 60-65% konverzió mellett 60-65% termeléssel két terméket (**63a** és **63b**) kaptunk, melyeket kromatográfia segítségével nem sikerült elválasztanunk. A ¹H NMR mérések szerint ezek aránya 4:1. Az addíció regioszelektivitását és az izomerek sztereokémiáját az ¹H NMR spektrumokból egyértelműen meg lehetett határozni. Mindkét szempontból karakterisztikus a C(5)-H proton: a fő izomernél (**63a**) δ= 4.90 ppm, J= 8.5 Hz, a kisebb mennyiségű izomernél (**63b**) δ= 4.39 ppm,

$J = 10.6$ Hz. A jelek alacsony térerő irányában való eltolódása összhangban van a tetrahidropiránil szerkezettel, a csatolási állandók viszonylag nagy értékei pedig diaxiális protonokra utalnak. A két izomer abszolút sztereokémiája a C(5)-H protonok eltolódásával azonosítható [1,3-diaxiális protonok, jelen esetben a C(5)-H és C(9)-H karakterisztikusan alacsonyabb térerőknél jelentkeznek, mint a megfelelő axiális - ekvatoriális protonok³³].

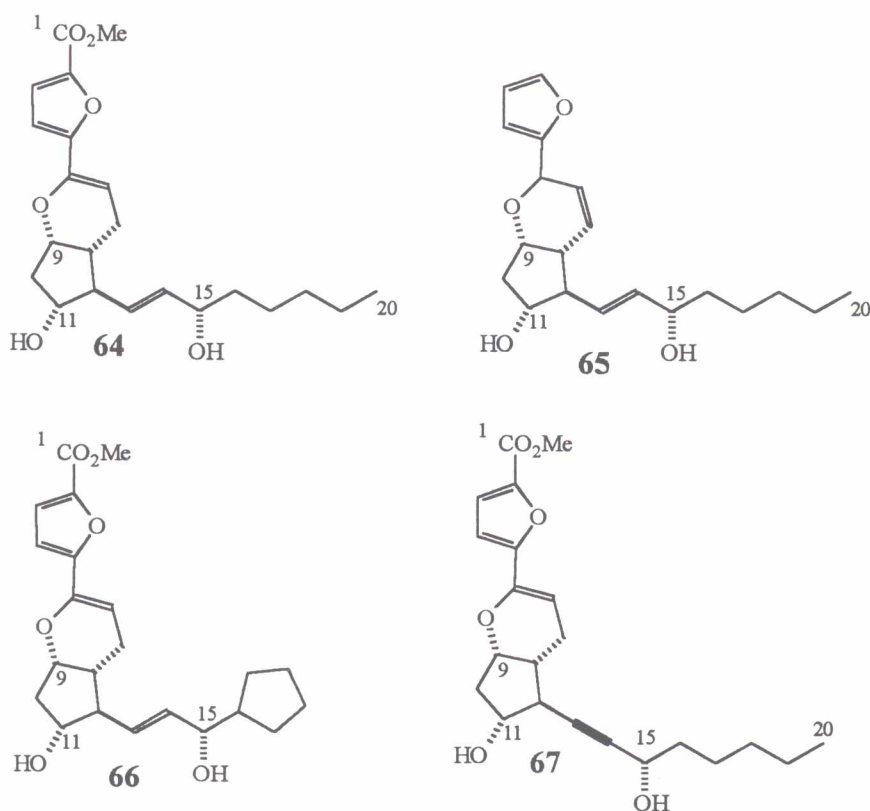
A ciklizáció tehát több szempontból is rendhagyó. Először is a szokásos sztereoelektronikai preferencia (Baldwin szabály⁵) az exo gyűrűzárást jósolja. Ezt a ciklizációt egyszerűen értelmezni lehet, ha figyelembe vesszük, hogy az aromás gyűrű deformálni képes a ciklizáció első lépésében képződő szelenónium iont úgy, hogy a C(5) szénatomon nagyobb parciális pozitív töltés alakul ki, ezáltal az intramolekuláris nukleofil gyűrűzárás tetrahidropirán képződéséhez vezet.

23. Ábra



Figyelemre méltó ugyanakkor a reakció sztereokémiai lefutása is. Először is a reakcióelegyből visszanyert kiindulási **62** PGF_{2α} analogon csaknem tiszta */E/*

izomer, a két ciklizált termék (**63a**, **63b**) pedig transz diekvatoriális szubsztituenseket tartalmaz. Ez az eredmény csak úgy értelmezhető, ha feltételezzük a ciklizáció során a C(6) szénatomon a szabad karbénium ion kialakulását, és ezzel annak lehetőségét, hogy a hidroxil ion gyűrűzárása mindig a termodinamikailag stabilabb diekvatoriális szubsztitúciót hozza létre. A visszanyert kiindulási anyag sztereokémiájára a legvalószínűbb magyarázat az, hogy a szelenónium ion képződése az olefinből reverzibilis, ezen keresztül olefin izomerizációra van lehetőség. (23. Ábra).



Ezután következett a reakciósor kritikus transzformációja, az enoléter kettőskötés kialakítása. Nagy meglegedésünkre a fenti izomerkeveréket (**63**) nátrium-meta-perjodáttal nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében 0°C hőmérsékleten 65-70% termeléssel **64** prosztaciklin analogonná lehetett alakítani. Az oxidációt követő elimináció regioszelektivitását döntő mértékben befolyásolja a furángyűrű elektronszívó karboxil szubsztituense, ami az eredeti prosztaciklin számozás

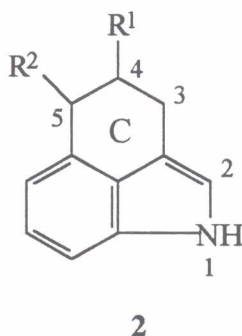
szerinti C(5) proton savasságát növeli, mert annak hiányában az elimináció az irodalommal⁴ összhangban a C(6)-C(7) szénatomok között alakul ki (65).

Az így kapott prosztaciklin analogon kémiai stabilitása lényegesen nagyobb volt a prosztaciklinhez viszonyítva, azonban a biokémiai vizsgálatok szerint véraggregáció gátló hatása kb. két nagyságrenddel gyengébb. Az előzőekhez teljesen analóg módon elkészítettük a C(15) ciklopentil (66), valamint a 13,14-didehidro (67) analogonokat is, melyeknek biológiai hatása némileg javult, de így is elmaradt a kívánatostól.

3. 4,5-Diszubsztituált 1*H*-1,3,4,5-tetrahidro-benz[*cd*]indolszármazékok előállítása

3.1. Bevezetés

A 4,5-diszubsztituált 1*H*-1,3,4,5-tetrahidro-benz[*cd*]indol gyűrűrendszer (**2**) számos természetes alkaloidban előfordul².

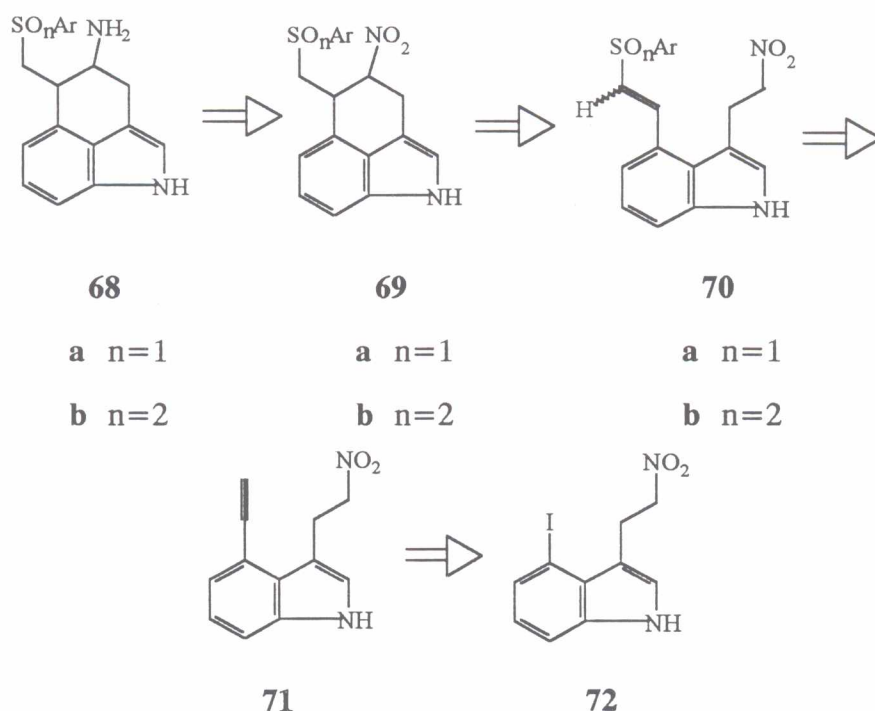


Ennek megfelelően előállításukra több szintetikus megközelítést közöltek az irodalomban².

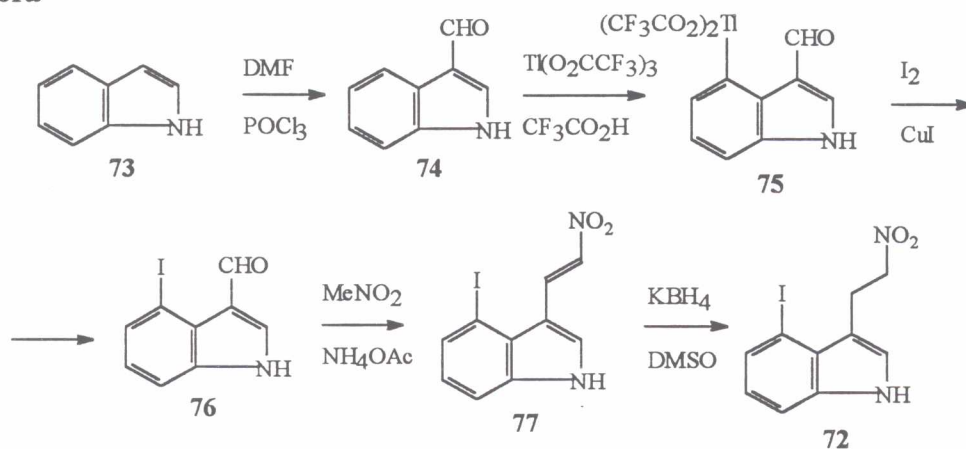
A szulfidok bevezetőben ismertetett tulajdonságainak alapján sikerült egy olyan új eljárást kidolgozni, mely olyan potenciális kulcsintermedierekhez (**68a**, **68b**) vezet, amik megfelelő szubsztituensekkel rendelkeznek természetes alkaloidok és analogonjaik előállításához (24. Ábra).

A retroszintetikus ábrán látható, hogy a *C* gyűrű kialakításának kulcslépése egy intramolekuláris Michael addíció egy sulfoxiddal, illetve szulfonnal polarizált kettőskötésre (**70**), amit viszont a megfelelő vinilszulfidból ismert módszerekkel³ lehet előállítani. A vinilszulfidok előállítása mind savas, mind pedig gyökös reakciókörülmények között elvégezhető az ábrán jelzett acetilén származékokból (**71**). Ezek viszont az irodalomban újabban leírt réz(I)-palládium módszerrel végrehajtott kapcsolással az ismert jódegyületből³⁴(**72**) előállíthatók. A teljesség kedvéért feltüntettem **72** előállítását is a 25. Ábrán.

24. Ábra



25. Ábra



Az irodalmi eljárás reprodukciójával 74% termeléssel előállítottuk az indol-3-karbaldehydet (**74**)³⁵, amit M. Somei módszerével³⁴ funkcionalizáltunk jóddal (**76**) a megfelelő talliumvegyületen (**75**) keresztül, végül nitrometánnal kapcsoltunk (**77**). A konjugált kettős kötés telítésére az ábrán jelzett kálium-bórhidrid redukálószerrel előnyösebbnek találtuk az irodalomban leírt nátrium-bórhidridhez képest. Ezzel ugyanis 1 mmol léptékben **72** izolált termelése 81% volt, míg az utóbbi hasonló körülmények között mindössze 64%-ot adott. Mindkét módszernél egyébként a méretnövelés 10-20% termeléscsökkenéssel járt.

A 72 jódvegyületből kiinduló megközelítésünknek tehát az az alapja, hogy tiolokkal az acetilének szintetikusán jó termeléssel funkcionálhatók, majd a szulfidcsoport kénatomjának oxidációja révén a kettős kötés elektronsűrűségét csökkentjük, miáltal egy intramolekuláris Michael addíció lehetőségét megteremtjük.

A fentiekben ismertetett terv valamennyi lépése új, az irodalomban mi közöltük először, így kísérleteket végeztünk az egyes átalakítások alkalmazhatósági körének, valamint korlátainak megismerésére. Ezekről az alábbi fejezetekben külön fogok beszámolni.

3.2. 4-Acetilén-szubsztituált indolok előállítása³⁶

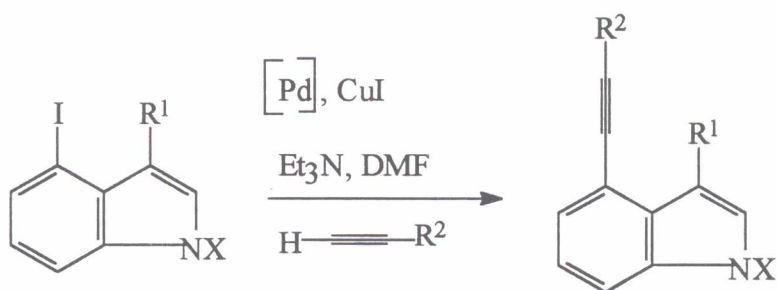
Az elmúlt tíz év során igen hasznos reakciónak bizonyult különböző aromás halogenideknek réz(I)jodid-palládium katalizátorok jelenlétében történő kapcsolása³⁷, de ezt a módszert még nem alkalmazták az indolgyűrű C(4) szénatomján történő szubsztitúcióra.

Ennek megfelelően a következő általános reakcióegyenlet szerint vizsgáltuk az átalakítás érvényességi körét (26. Ábra).

Öt különböző 4-jód-indol származék (78a-e) reakcióját vizsgáltuk hét terminális acetilénnel (79a-g). Palládium katalizátorként a következő reagenseket használtuk:

- kereskedelembe hozzáférhető tetrakis(trifenilfoszfin)palládiumot (A módszer)
- palládiumkloridból előállítható bisz(trifenilfoszfin)palládium-dikloridot (B módszer)
- a reakcióelegyben csontszén palládiumból és trifenilfoszfinből helyben előállított tetrakis(trifenilfoszfin)palládiumot (C módszer)³⁸
- vizsgáltuk a trifenilfoszfin ligand helyett trifenilarzin alkalmazását [analóg Farina módosításával³⁹ a Stille reakcióban⁴⁰, D módszer, Pd₂(dba)₃, Ph₃As, de acetilének kapcsolására még nem vizsgálták]

26. Ábra



78 X R

a H CH=O

b H /E/-CH=CHNO₂c Ts /E/-CH=CHNO₂d H (CH₂)₂NO₂e Me (CH₂)₂NO₂79 R²

a TMS

b Buⁿc CH₂OHd C(OH)Me₂e CH(OEt)₂f CO₂Hg CO₂Me

80

A kísérletek eredményeit a 6. Táblázatban foglaltam össze.

6. Táblázat

	78	79	Módszer	80	Termelés(%)
1	a	a	A	aa	93
2	a	a	B	aa	94
3	a	a	D	aa	95
4	b	a	A	ba	71
5	b	a	B	ba	58
6	b	a	D	ba	93
7	b	b	A	bb	73
8	b	b	B	bb	68
9	b	c	A	bc	48
10	b	c	B	bc	48

6. Táblázat (folyt.)

	78	79	Módszer	80	Termelés(%)
11	c	a	A	ca	67
12	c	a	B	ca	63
13	d	a	A	da	81
14	d	a	B	da	84
15	d	a	D	da	84
16	d	b	A	db	53
17	d	c	B	dc	44
18	d	d	A	dd	91
19	d	d	B	dd	94
20	d	d	C	dd	83
21	d	f	A	df	0
22	d	f	D	df	0
23	d	g	A	dg	0
24	e	a	A	ea	57
25	e	a	C	ea	45
26	e	c	A	ec	75
27	e	c	B	ec	73
28	e	c	C	ec	14
29	e	d	A	ed	73

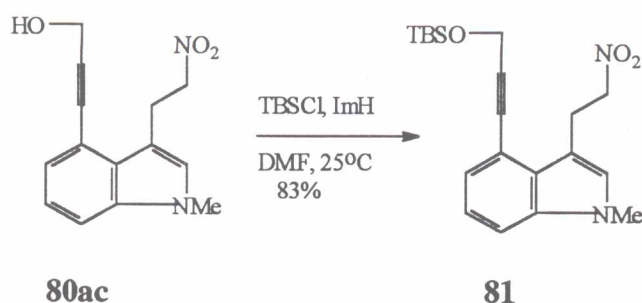
A kísérleti eredmények röviden a következőképpen foglalhatók össze. Csaknem valamennyi esetben igen jó termeléssel izolálhatók a kapcsolt acetilének (80). Kivételt képeznek a propiolsav származékok (21., 22., 23. sorok), melyek többféle reakciókörülmény között sem reagáltak a vizsgált indolszármazékokkal. Ennek magyarázata számomra nem érthető.

A különböző kapcsolási módszerek összehasonlítása alapján megállapítható, hogy az A, B és D eljárások összevethető termeléseket eredményeznek. Mindamellett a

C módszer is egyes esetekben jó eljárásnak bizonyult (20., 25. és 28. sorok). Ez annál is figyelemreméltóbb, mivel ez a kapcsolás viszonylag olcsó katalizátort (csontszenes palládiumot és trifenilfoszfint) igényel csupán. A teljesség kedvéért érdemes megjegyezni, hogy a D módszert még nem írták le az irodalomban acetilének kapcsolására. Ennek az új eljárásnak a felhasználhatósági körét jelenleg vizsgáljuk.

Az indolgyűrű C(4) szénatomjának szubsztitúciója után a vinilszulfid szerkezeti egység kialakítását megelőzően egyes termékek átalakítását is elvégeztük (27., 28. Ábra). Így szokványos módszerrel⁴¹ O-szilileztük a **80ac** propargil vegyületet (27. Ábra).

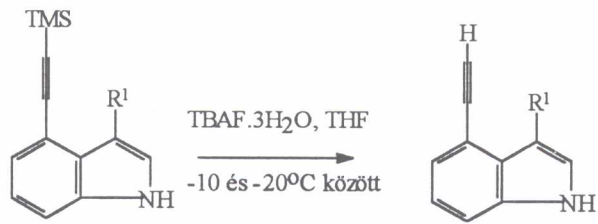
27. Ábra



Ugyancsak az irodalomban gyakran használt eljárással^{41,42} a trimetilszilil védőcsoportot az acetilénvegyületekről (**80aa**, **80ba** és **80da**) különösebb nehézség nélkül el lehetett távolítani (28. Ábra). A deszililezési reakció termelése erősen függ a hőmérséklettől. **80da** telített vegyület esetében az alábbi hőmérsékletfüggést határoztuk meg (7. Táblázat).

Ez a tetrabutyl-ammonium-fluoridos módszer esetünkben jobb termeléssel vezet a terminális acetilénszármazékokhoz, mint az ugyancsak elterjedten használt⁴² bázisos deszililezés (kálium-karbonát vagy lítium-hidroxid, 63, ill. 45% termelés).

28. Ábra

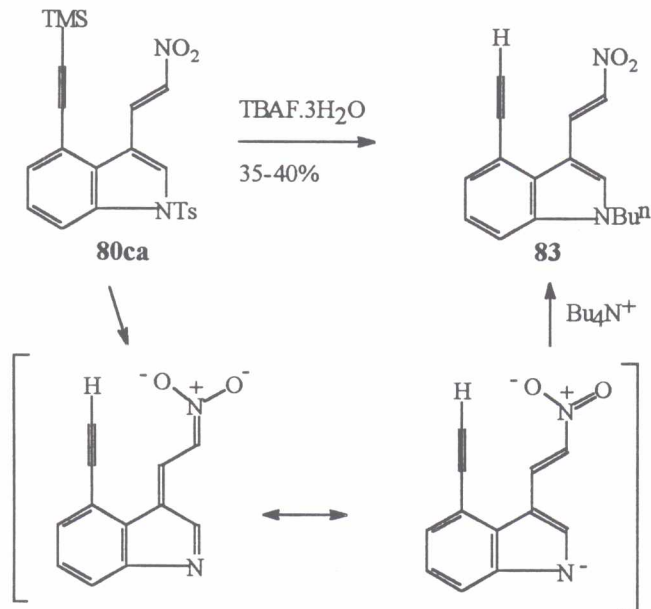


80	Termék	Termelés(%)
aa	82a	80
ba	82b	85
da	82c	83

7. Táblázat

Hőmérséklet (°C)	Termelés (%)
25	45-55
0-5	77
-10(-20)	83

29. Ábra



Nem a várt reakcióterméket eredményezték a tozilezett **80ca** termék deszililezésére irányuló kísérletek. Ez a vegyület egyébként is annyira labilisan bizonyult, hogy szintetikus intermediereként nem jöhetett számításba (kromatográfiás körülmények között nem voltunk képesek analitikai tisztaságú

terméket nyerni). Bázikus körülmények között (kálium-karbonát/metanol, szobahőmérséklet) a tozilcsoport is hidrolizált, míg tetrabutil-ammónium-fluoriddal alkileződés is lejátszódott (29. Ábra). Ilyen típusú reakciót legjobb tudomásom szerint az irodalomban még nem közöltek.

Feltételezésünk szerint a szokatlan alkilezési reakcióban a konjugált kettős kötés lényeges szerepet játszik. Stabilizálni képes a detozilezett aniont, ami azután feltehetően a tetrabutilammónium ionból származó butilcsoporttal reagál. A reakció azonban nem hasznosítható preparatív célokra, mivel gyenge termeléssel játszódik le.

3.3. 4-(2'-vinilszulfid)-indol származékok előállítása⁴³

A 3.1. Bevezetésben ismertetett tervnek megfelelően ezután figyelmünket az acetilén funkciós csoport 2' pozíciójában történő funkcionizálására összpontosítottuk. Ehhez háromféle típusú eljárást vettünk figyelembe:

- gyökös addíciós reakciókat
- sav-katalizálta addíciós reakciókat
- palládium-katalizálta addíciós reakciókat

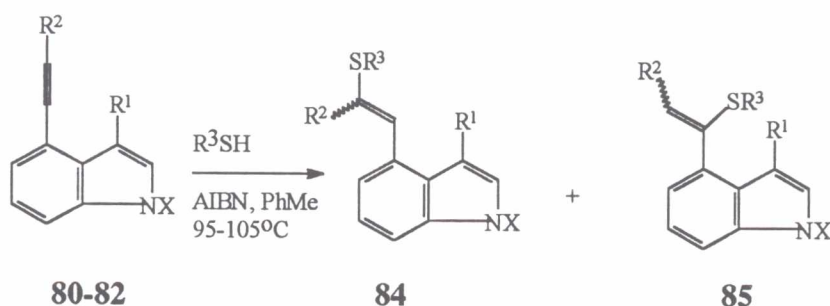
Kísérleteinket elsősorban tio-enoléterek előállítása irányában folytattuk, de egyes esetekben egyéb szubsztituensek bevitelét is megkíséreltük.

3.3.1. Gyökös addíciós reakciók

Az elmúlt évtizedben a gyökös reakciókat a szintetikus kémiában szinte "újra felfedezték"⁴⁴. Míg korábban elsősorban műanyagok, polimerek előállításának volt az egyik legfontosabb módszere, addíg napjainkra a legkülönbébb reakciókban érzékeny molekulák átalakítására, sőt egyes esetekben királis centrumok kiépítésére is használják ezt a módszert⁴⁵.

A gyökös reakcióknak napjainkban történő elterjedése közben némileg feledésbe merült az a közismert tény⁴⁶, hogy tiolok gyökös körülmények között acetilénekkel általában jó termeléssel reagálnak tio-enoléterek képződése közben. Az 3.2. pontban ismertetett módszerrel előállított **80-82** általános képletű acetilénszármazékok **86** tiolokkal azo-bisz(izobutironitril) (AIBN) katalizátor jelenlétében toluolban 95-105°C hőmérsékleten általánosságban a 30. Ábrán feltüntetett addíciós reakciót adják.

30. Ábra



Elvileg mind az anti-Markovnyikov típusú **84**, mind pedig a Markovnyikov típusú **85** addíciós termék képződése elképzelhető. Kísérleteink szerint terminális acetilének ($80 = 82$, $R^2 = H$) esetében kizárólag, internális acetilének esetében pedig általában preparatív szempontból kielégítő szelektivitással **84** típusú tio-enoléterek képződnek.

Minthogy az adott vegyületcsaládot még ilyen reakcióban nem vizsgálták, részletesebb kísérletsort folytattunk a módszer alkalmazhatósági körének körülhatárolása céljából.

Az 3.2. pontban ismertetett eljárásokkal előállított acetilének közül a gyökös reakcióban a 8. Táblázatban feltüntetett származékokat reagáltattuk **86** számú tiolokkal. Mivel csaknem minden reakcióban kizárólag **84** regioszelektivitású termék képződött, a táblázatban megadott adatok, termelési értékek erre az anyagra vonatkoznak, kivéve a 11., 15., 17. sorokat, ahol ezt külön jelzem.

8. Táblázat

	Indol	X	R ¹	R ²	Tiol R ³	Term.(%)	E/Z
					86		
1	82a	H	CHO	H	a 4-Me-C ₆ H ₄	85	1/0
2	82a	H	CHO	H	b Bu ^t	0	
3	82b	H	/E/CH=CHNO ₂	H	a 4-Me-C ₆ H ₄	*	
4	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	a 4-Me-C ₆ H ₄	88	4/1
5	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	c Ph	87	5/1
6	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	d 4-Br-C ₆ H ₄	85	4/1
7	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	e 4-O ₂ N-C ₆ H ₄	20	1/4
8	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	f Bu ⁿ	87	3/1
9	82c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	b Bu ^t	86	1/2
10	80da	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	TMS	a 4-Me-C ₆ H ₄	0	
11	80db	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	Bu ⁿ	a 4-Me-C ₆ H ₄	70	3/2**
12	80ec	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	CH ₂ OH	a 4-Me-C ₆ H ₄	82	1/3
13	80ec	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	CH ₂ OH	c Ph	76	1/2
14	80ec	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	CH ₂ OH	b Bu ^t	61	1/8
15	81	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	CH ₂ OTBS	a 4-Me-C ₆ H ₄	97	***
16	80ee	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	(EtO) ₂ CH	c 4-Me-C ₆ H ₄	*	
17	80ed	Me	(CH ₂) ₂ NO ₂	Me ₂ C(OH)	c 4-Me-C ₆ H ₄	35	***

A fenti táblázatban a következő jelöléseket használtam:

Termelés: 84 és 85 kromatográfiával tisztított össztermelése

E/Z: a Markovnyikov addíció 84 termékének izomeraránya

*: komplex reakcióelegy, melyben VRK szerint nem mutatható ki főtermék

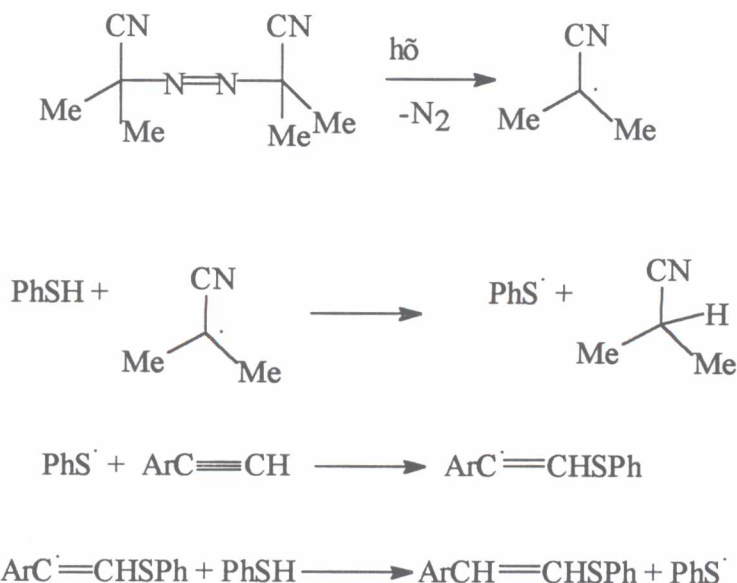
**: a 11. sorban a 3/2 arány kisebb mennyisége egy /E/-84, 85 izomerelegyre vonatkozik, melynek pontos összetételét nem sikerült meghatározni.

***: a 15. és 17. sorokban a pontos izomerösszetételt nem sikerült meghatározni. A 15. sorban feltüntetett reakcióelegyben a fő izomer */Z/-84*.

A fenti táblázatban ismertetett kísérletek eredményei röviden a következőképpen foglalhatók össze.

A reakciókban minden esetben a **84** regioizomer volt a főtermék. Ezt általában a ^1H NMR mérésekből lehetett megállapítani, mivel egy kiindulási acetilén (**80ec**) termékeitől eltekintve a tio-enolétereket kromatográfiásan nem sikerült elválasztanunk. A reakciók regioszelektivitása a 31. Ábra alapján jól értelmezhető.

31. Ábra



Az általánosan elfogadott mechanizmus magyarázatnak megfelelően első lépésben az iniciátorból (AIBN) hő hatására képződő gyökök indítják be a láncreakciót. A láncvivő tiil gyök addíciója olyan regioszelektivitással történik, hogy a képződő intermedierben a szabad gyök konjugálódni képes az aromás gyűrűrendszerrel. Ez eredményezi végső soron az anti-Markovnyikov típusú **84** terméket.

A táblázatban látható, hogy egyes esetekben terminális acetilénéknél sem történt addíció (2., 3., 10. sorok). Ugyancsak magyarázatra szorul a *p*-nitro-tiofenol gyenge termelése (7. sor). Ezek a sikertelen reakciók részben a következőképpen értelmezhetők:

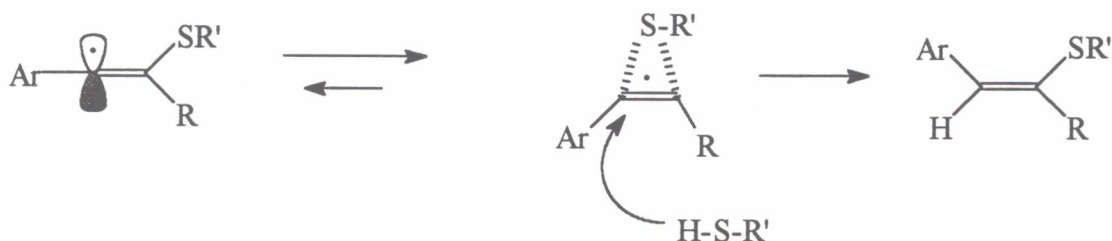
- 2., 7. sor: a kiindulási indol(**82a**), ill. a *p*-nitro-tiofenol az adott körülmények között nem oldódik toluolban, ami feltehetően lényegesen befolyásolja a gyökös reakciók lefutását.

- 3. sor: az indol C(3) szénatomján lévő elektronhiányos kettős kötés feltehetően szintén részt vesz ilyen körülmények között a reakcióban, és ez lehet az oka annak, hogy nem sikerült főterméket kimutatnunk az elegyben.

Az internális acetilénvegyületekkel folytatott kísérleteink szerint (10.-17. sor) a nagyobb térigényű propargil szubsztituensek lassítják a reakciót. Abban az esetben, ha a propargil atomon csak egy szubsztituens van (11.-15. sor), a reakció termelése nem csökken lényegesen. Ennél több szubsztituens jelenléte (10., 16., 17. sor) azonban jelentősen csökkenti a hozamot. Mindenképpen hozzá kell tenni viszont, hogy a kísérleti adatok nem bizonyítják egyértelműen, hogy itt kizárólag szterikus gátlásról van szó.

Figyelemre méltó az addíciós reakciók sztereokémiai lefutása. A terminális acetilének esetében általában a termodinamikailag stabilabb */E*/-tioenoléter képződik nagyobb mennyiségben. Ha azonban a reakciópartnerek térigénye nagyobb (internális acetilén vagy *terc.*-butil merkaptán), a termékelegyben a */Z*/izomer aránya megnő, sőt lényeges */Z*/ szelektivitást is el lehet érni (15. sor). Ennek a megfigyelésnek a magyarázatára jelenleg nem áll elegendő kísérleti eredmény a rendelkezésünkre. Valószínűnek tartom, hogy ezekben az esetekben még nem a termodinamikai egyensúlyban lévő elegyet izoláltuk, hanem a kinetikus kontroll alatt képződő terméket (32. Ábra).

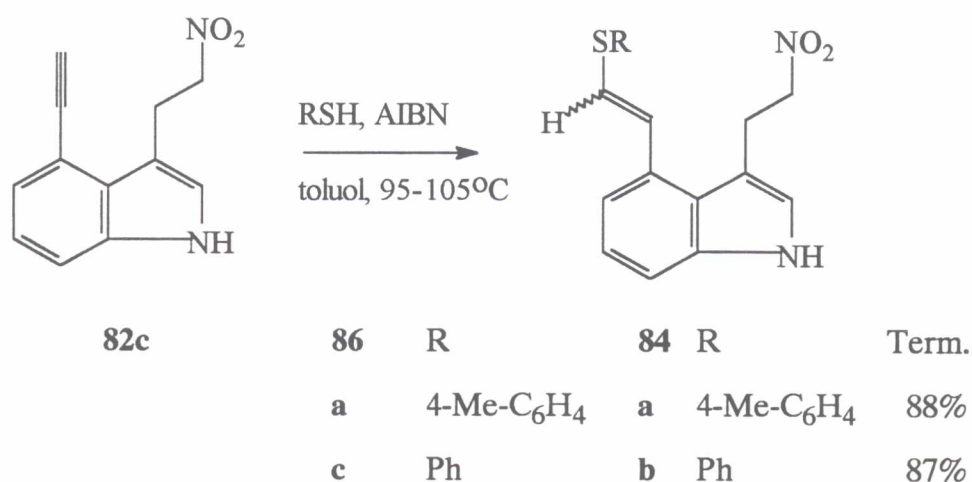
32. Ábra



Elképzelésem szerint ebben az esetben az ábrán látható módon stabilizálódó gyököt anti-periplanáris irányból nyitja fel a merkaptán (a hidrogén-gyök forrása), és ez szükségszerűen a /Z/ izomer képződését eredményezi.

Összegezőképpen a tiolok gyökös addíciójáról megállapítottuk, hogy az általában megbízható módon elvégezhető az acetilénnel szubsztituált indolok széles körére. Szintetikus szempontból intermediereként a 8. Táblázat 4. és 5. sorában leírt reakciók termékeit vettük számításba. A jobb áttekinthetőség kedvéért ezeket a reakciókat a 33. Ábrán is feltüntettem.

33. Ábra



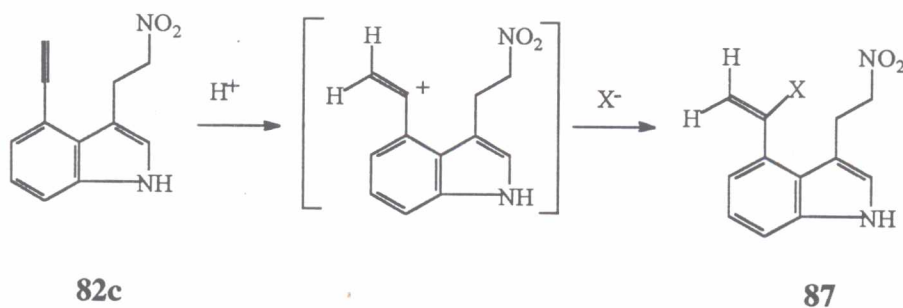
3.3.2. Savas addíciók

A savval kiváltott addíciós reakció általánosan elfogadott⁴⁷ mechanizmusa alapján azt várhatjuk, hogy a gyökös reakciókkal ellentétes regioszelektivitású reakcióban Markovnyikov típusú terméket kapunk (34. Ábra).

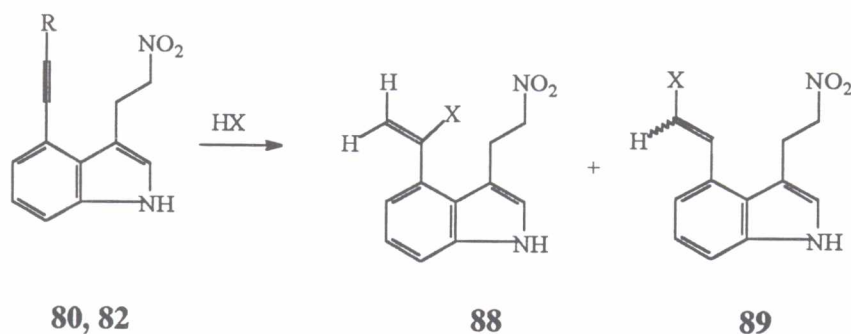
Elégge meglepő módon ez a regioszelektivitás a mi vegyületeink esetében csak akkor volt igaz, ha halogénatomot vittünk be a molekulába. Tiolok ugyanolyan anti-Markovnyikov szelektivitással reagáltak, mint a gyökös reakciókörülmények között (35. Ábra, 9. Táblázat). Ennek véleményem szerint az a magyarázata, hogy a tiolok gyökös reakcióját igen nehéz háttérbe szorítani, és jelen esetben is ez

dominált. Mivel a reakciók termelése messze elmaradt az előzőekben leírt gyökös módszeréhez képest, ezzel az eljárással tovább nem foglalkoztunk.

34. Ábra



35. Ábra



9. Táblázat

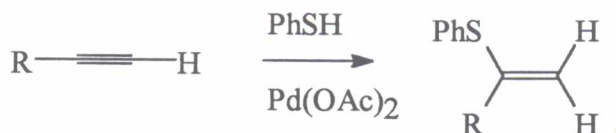
	Indol	R	HX	Sav	Term.(%)	88/89
1	80da	TMS	HCl	-	55	1/0
2	82c	H	HCl	-	59	1/0
3	82c	H	HI	-	62	1/0
4	82c	H	PhSH	BF ₃ .Et ₂ O	53	0/1
5	82c	H	PhSH	HClO ₄	52	0/1
6	80ec	CH ₂ OH	PhSH	HClO ₄	*	

A fenti táblázat 6. sorában a VRK szerint nem sikerült főterméket kimutatnunk, ezért szerepel a termelés értékénél *.

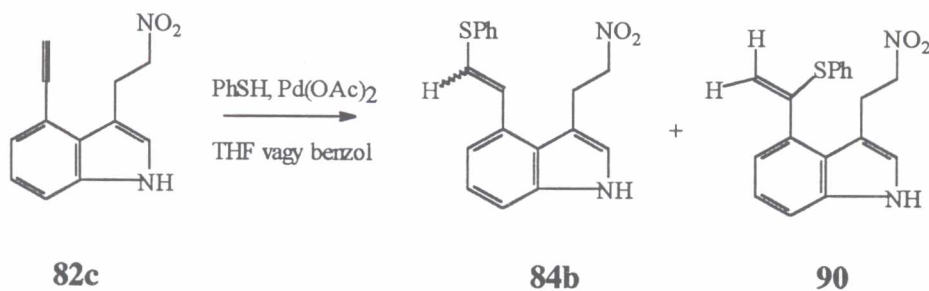
3.3.3. Palládium katalizátor jelenlétében végzett addíciók

Japán szerzők 1992-ben közzétettek egy új eljárást⁴⁸ tiofenolnak acetilénekre történő addíciójára. Ezek szerint palládium(II)acetát jelenlétében tiofenol Markovnyikov típusú addíciós reakcióba lép terminális acetilénekkel (36. Ábra).

36. Ábra



37. Ábra



A mi esetünkben megismételve a reakciót nem sikerült az irodalom alapján várható regioizomert szelektíven előállítanunk (37. Ábra, 10. Táblázat).

10. Táblázat

	Katalizátor	Oldószer	Hőm.(°C)	Term.(%)	84b/90
1	Pd(OAc) ₂	THF	25	75	15/1
2	Pd(OAc) ₂	THF	60	85	1/1
3	Pd(OAc) ₂	benzol	25	23	0/1
4	(Ph ₃ P) ₄ Pd	THF	25	67	1/0

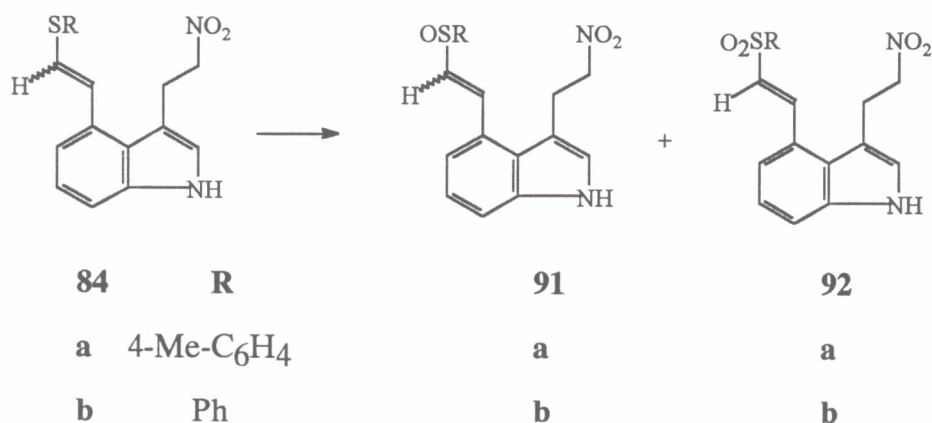
Ezeknek az eredményeknek az alapján úgy tűnik, hogy indolvegyületünknel igen nehéz a gyökös reakciót háttérbe szorítani. Érdekes módon a palládium(II)acetátos reakcióelegyek esetében a gyökös inhibitorként használatos

4-metil-2,6-di-*terc.*-butil-fenol az anti-Markovnyikov típusú termék (**84b**) képződését segítette elő (ezt a táblázatban külön nem tüntettem fel).

3.4. 4-(2'-vinilszulfoxid)-indol származékok előállítása⁴⁹

A kívánt vinilszulfid előállítása után figyelmünket a szulfid oxidációjára fordítottuk. Kísérleteinket a 3.3.1. pontban ismertetett **84a** szulfiddal kezdtük meg (38. Ábra). Első oxidációs kísérleteinket nátrium-metaperjodáttal végeztük. Megállapítottuk, hogy 4 ekvivalens oxidálószerrel **84a** (4:1 arányú *E/Z* izomer keverék) 2% szulfont (**92a**), 42% *E/* és 11% *Z/* szulfoxidot (**91a**) eredményez, melyek kromatográfiásan jól elkülöníthetők. 3-Klór-perbenzoesav oxidálószerrel ugyanez az átalakítás lényegesen jobb termeléseket adott: 9% szulfont és 75% szulfoxidot az előző reakcióval hozzávetőleg azonos izomerarányban. Ha az utóbbi reakciót a tiofenol addíciójában keletkező **84b** tio-enoléterrel ismételtük meg (kb. 5:1 arányú *E/Z* keverék), lényegesen magasabb termeléseket értünk el: 4% szulfont (**92b**), 74% *E/*-szulfoxidot *E/*-(**91b**) és 17% *Z/*-szulfoxidot *Z/*-(**91b**) izoláltunk. Oxidációs kísérleteinkben egyértelművé vált, hogy a reakciókörülmények között a kettős kötés nem izomerizálódik (a kiindulási anyag és a termék izomeraránya a kísérleti hibahatárokon belül azonos).

38. Ábra



Érdekesnek találtuk, hogy a reakcióelegyekből mindig csak *E/* szulfonokat tudtunk kimutatni. Ez a megfigyelés jó összhangban van HPLC

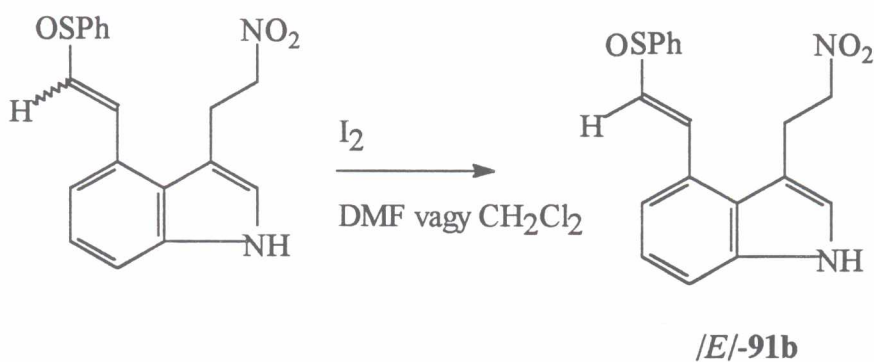
reakciókövetésünkkel (11. Táblázat), ami szerint a sztérikusan kevésbé gátolt */E/-*szulfidok egyértelműen valamivel gyorsabban oxidálódnak a */Z/* izomernél (ezt a mérést **84a** szulfiddal végeztük el).

11. Táblázat

Konverzió (%)	<i>E/Z</i> (nem reagált 84a)
0	1.9
17	1.6
30	1.5
90	0.5

A kromatográfiás elválasztás során azt tapasztaltuk, hogy a */Z/* szulfoxidokat sohasem sikerül teljesen tisztán, */E/* izomertől mentesen izolálnunk. Ezt a két izomer közötti nagy termodinamikai stabilitás különbségnek tulajdonítottuk. Amikor azután preparatív módszerrel izomerizáltattuk **91b** két izomerének elegyét, 89% termeléssel csaknem tiszta */E/-91b* vegyületet kaptunk (39. Ábra).

39. Ábra

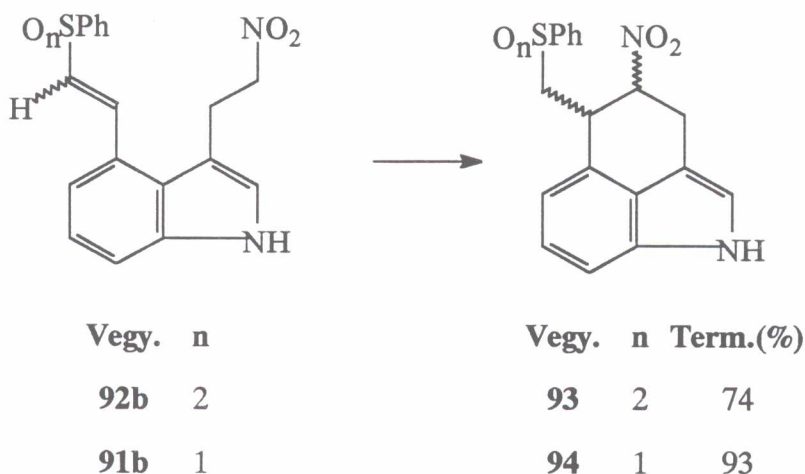


Az oxidációs reakciókban mutatkozó különbségek következtében a továbbiakban csak a tiofenol addíciós termékekből folytattunk kísérleteket, melynek során az intramolekuláris Michael addícióval foglalkoztunk.

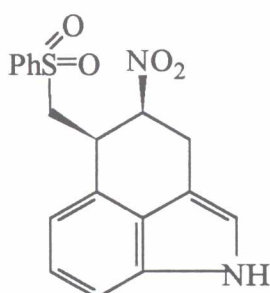
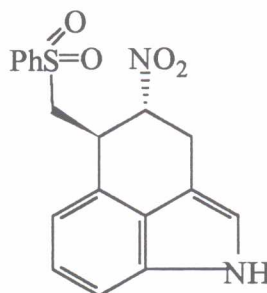
3.5. 1*H*-1,3,4,5-tetrahidro-benz[*cd*]indolrendszer kialakítása⁴⁹

Kísérleteink következő szakaszában a megfelelően polarizált kettős kötésre történő intramolekuláris ciklizációt vizsgáltuk⁵⁰. Bázisként kvalitatív reakciókban kálium-karbonátot, száraz tetrabutil-ammonium-fluoridot, DBU-t, illetve bázikus alumíniumoxidra csapott kálium-fluoridot próbáltunk ki. Az előkísérletek alapján a kálium-karbonáttal kiváltott ciklizáció tűnt a legígéretesebbnek, így ezt vizsgáltuk részletesebben (40. Ábra).

40. Ábra



A fenti eredményekből látható, hogy kálium-karbonát segítségével a ciklizáció szulfon esetében jó, szulfoxiddal kitűnő termeléssel hajtható végre. A reakciók sztereokémiai lefutásának behatóbb elemzése sok problémával járt, mivel a ciklizációval nyert izomereket nem sikerült kromatográfia segítségével szétválasztanunk, az anyagok ¹H NMR spektruma pedig nem elsőrendű volt. Részletes spektroszkópai vizsgálatok⁴⁹ alapján azonban sikerült a ciklizációs termékek fő izomerjeit azonosítani.

**93a****93b**

Sztereokémiaiilag egyszerűbb (elvileg csupán két racém, NMR-rel megkülönböztethető izomer várható) a **92b** szulfon reakciójában (**93a**, **93b**).

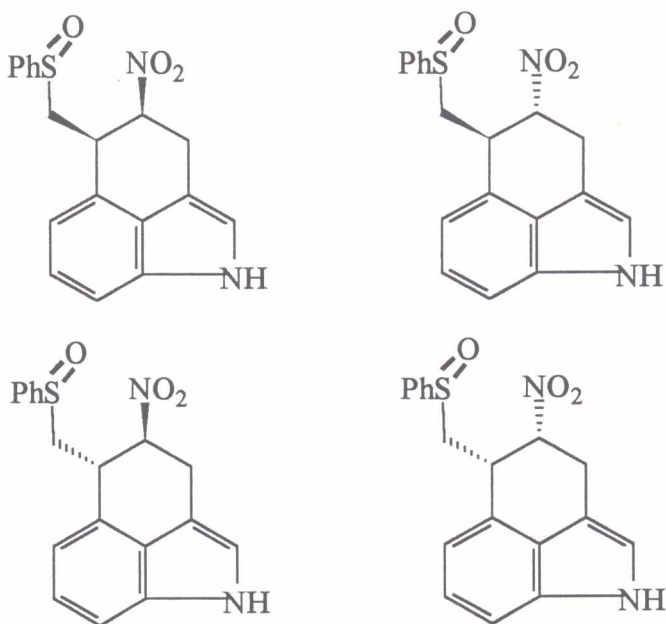
Az ^1H NMR mérések szerint a szobahőmérsékleten 0.2 ekv. kálium-karbonáttal kiváltott reakcióban a 74% termeléssel izolált **93** benzindol származék fő izomere transz térállású (**93b**, a kromatográfiásan szétválaszthatatlan elegy kb. 70%-a).

A szulfoxidok hasonló reakciójában négy megkülönböztethető izomer volt várható, és valóban ennyi jelenlétét az ^1H NMR ki is mutatta (41. Ábra).

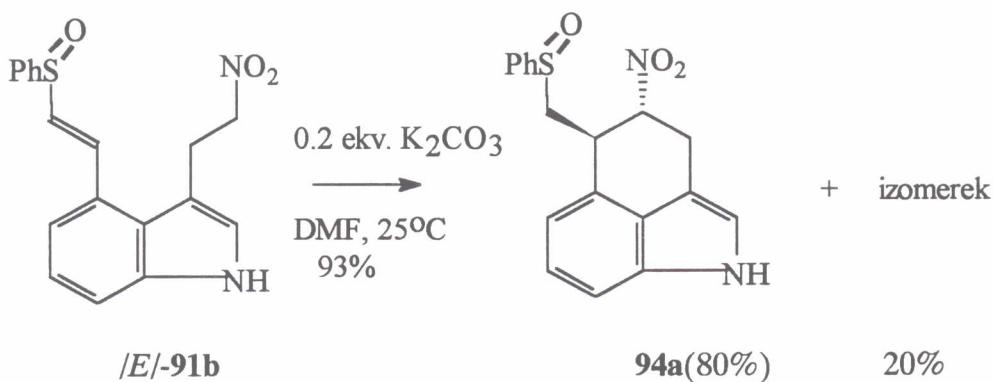
Külön megvizsgálva a **91b** szulfoxid */E/*, ill. */Z/* izomerjeinek ciklizációját, érdekes különbséget figyeltünk meg (42. Ábra). Míg a */Z/* izomer ciklizációja során mind a négy izomer hasonló arányban képződik, addig az */E/* izomer 80% szelektivitással a transz szulfoxidot adja. Itt a szulfoxid csoport relatív térállására egyelőre nincs egyértelmű bizonyítékunk, az ábrán csak az egyszerűség kedvéért rajzoltam adott konfigurációt.

Kísérleteink szerint tehát az intramolekuláris cikloaddíció igen jó termeléssel és meglepő szelektivitással hajtható végre. Eddigi vizsgálatainkból nem tudtuk egyértelműen eldönteni, hogy ez a nagyfokú szelektivitás kinetikus vagy termodinamikus kontroll eredménye.

41. Ábra

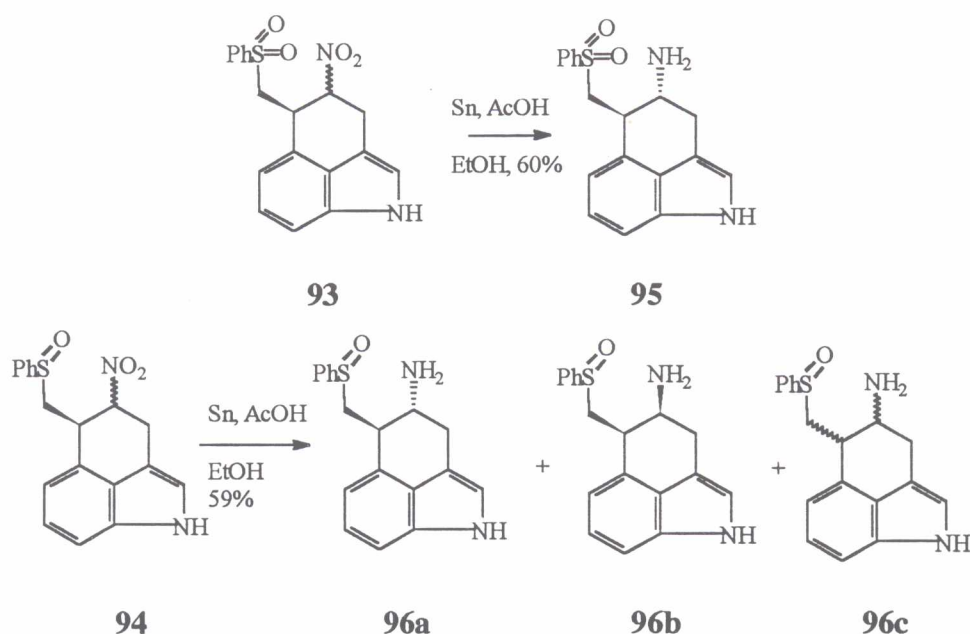


42. Ábra



Befejezéséppen foglalkoztunk a nitro csoport redukciójával is. Nem túl meglepő módon a molekulában lévő szulfoxid csoport katalizátor-méreg, így csontszénas palládium, ill. platina-dioxid katalizátorok jelenlétében végzett hidrogénezési kísérleteink kudarcot vallottak. Kvalitatív kísérletsorozat (SnCl_2 , LiAlH_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, Zn/AcOH , Zn/HCl , Fe/AcOH , Fe/HCl , Sn/AcOH , Sn/HCl) elvégzése után a VRK eredmények alapján a Sn/AcOH redukálószer mellett döntöttünk. Ezzel a módszerrel mind **93** szulfont, mind **94** szulfoxidot redukálni tudtuk (43. Ábra).

43. Ábra

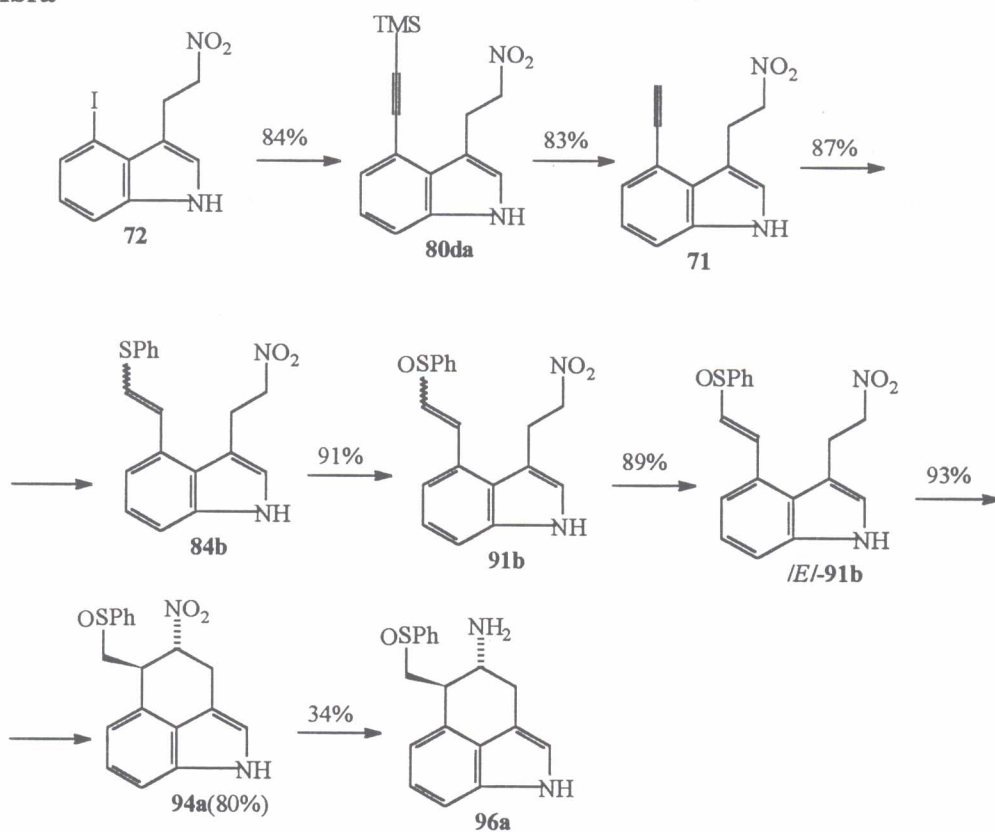


A kiindulási nitrovegyületek elválaszthatatlan izomerelegyből (**93** vagy **94**) az ábrán jelzett termelésekkel izoláltuk a megfelelő aminokat (**95**, ill. **96**). A fenti aminok izomerjei kromatográfiásan különösebb nehézség nélkül szétválaszthatók. A kísérleti adatokból nyilvánvaló, hogy a redukció körülményei között **94** szulfoxid reakciója során izomerizáció történik (**96a**, **96b** és **96c** aránya kb. 7.4:3.4:1). Ez különösen méretnövelés esetén jelent problémát. Mindezek ellenére a transz izomer izolált termelése (34%) elfogadhatónak mondható.

Összefoglalva a kísérleti eredményeket, tehát sikerült az irodalomban ismert jódegyületből egy elviekben új, megbízható termeléssel és jósolható sztereokémiával a megfelelően **96a** szubsztituált benzindol származékokat előállítani (44. Ábra).

A teljesség kedvéért meg kell említenünk, hogy az előzőekben összefoglalt pozitív eredmények elvileg egy királis szintézist is lehetővé tesznek. A szulfidok királis oxidációjára ugyanis számos példát közöltek az irodalomban⁵¹. Ilyen irányú vizsgálatokat az akirális szintézis befejezése után tervezünk.

44. Ábra

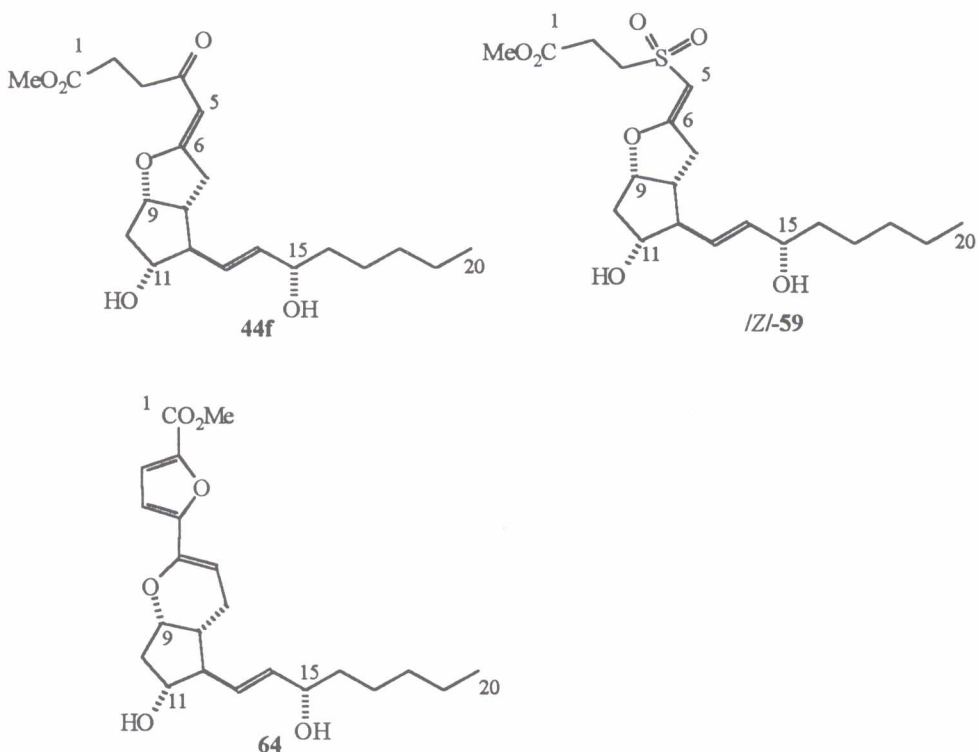


4. Összefoglalás

Kandidátusi disszertációmban számos új, értékes farmakológiai tulajdonsággal rendelkező molekula eredeti szintézisééről számoltam be kén- és szeléntartalmú kulcsintermedierek felhasználásával.

Megoldottuk néhány kémiaiilag stabilizált prosztaciklin analogon észterének [4-oxo-prosztaciklin (**44f**), 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin (*/Z/-59*), 2,3,4-trinor-interfuranilén-prosztaciklin (**64**)] eredeti szintézisét (45. Ábra). Ezenkívül előállítottuk ezeknek olyan analogonjait is, melyek biológiai aktivitása, stabilitása az alapmolekulához képest nagyobb.

45. Ábra



Munkánk során kiterjesztettük a Knoevenagel reakciók alkalmazhatósági körét prosztaciklin analogonok előállítására (2.3.1.1. és 2.3.1.2. pontok).

Új, az irodalomban addig nem leírt szeleno-Pummerer átrendeződést azonosítottunk (2.3.1.3 pont).

Az indol alkaloidok területén új típusú funkcionizálást végeztünk az indol számozás szerinti C(4) szénatomon. Vizsgáltuk a Pd-Cu(I) katalizálta acetilénkapcsolás alkalmazhatósági körét (3.2. pont). Először használtunk ilyen típusú kapcsolásnál $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ katalizátort.

Vizsgáltuk az előzőekben szintetizált acetilénszármazékok funkcionizálását tiolokkal gyökös (3.3.1 pont), savas (3.3.2. pont) és palládium katalizátor segítségével iniciált (3.3.3. pont) reakciókban. A gyökös reakciók alkalmazhatósági körét behatóbban elemeztük.

Megoldottuk az így nyert tio-enoléterek ciklizációját és a továbbépítéshez megfelelően szubsztituált benzindol származékok szintézisét, lényeges információkat gyűjtöttünk a reakciók sztereokémiai lefutásáról (3.4. és 3.5. pont).

Összességében eredeti módszert dolgoztunk ki 4,5-diszubsztituált 1*H*-1,3,4,5-tetrahidro-benz[*cd*]indol-származékok indolból történő előállítására, mely származékok várhatóan értékes kulcsintermedierek természetes alkaloidok és analogonjainak szintézisében.

Irodalomjegyzék

1. a. S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature (London)*, **1976**, 263, 663; b. S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins*, **1976**, 12, 685; c. S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins*, **1976**, 12, 715; d. *Chem. Eng. News*, Dec. 20., **1976**; e. Prostacyclin, J. R. Vane, S. Bergström, Eds.; Raven Press, **1979**; f. Prostacyclin, J. R. Vane, S. Bergström, Eds.; Raven Press, **1979**; g. Prostacyclin, P. J. Lewis, J. O'Grady, Eds.; Raven Press, **1979**; h. S. Moncada, J. R. Vane, *Pharm. Reviews*, **1979**, 30, 305; i. S. Moncada, J. R. Vane, *Drugs*, **1981**, 21, 430; j. J. R. Vane, *J. Endocr.*, **1982**, 95, 3P; k. S. Moncada, J. R. Vane, *Stroke*, **1983**, 14, 157.
2. Összefoglaló közlemények: a. M. Alvarez, M. Salas, J. A. Joule, *Heterocycles*, **1991**, 32, 1391; b. I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Ergot Alkaloids*, in *The Alkaloids*, Vol. 38., A. Brossi, Ed., **1990**, p. 1; c. Szántay Cs., Sóti F., Incze M., *Anyarozs alkaloidok és szintézisük, A kémia újabb eredményei*, **1987**, 66. kötet, Akadémiai Kiadó; d. D. C. Horwell, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 3123; e. A. P. Kozikowski, *Heterocycles*, **1981**, 16, 267; f. M. Somei, *Advances in Pharmaceutical Sciences*, **1985**, 1, 45; Közlemények: g. W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 1706; h. W. Oppolzer, J. I. Grayson, H. Wegmann, M. Urrea, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3695; i. A. P. Kozikowski, H. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4265; j. A. P. Kozikowski, Y.-Y. Chen, B. C. Wang, Z.-B. Xu, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2345; k. M. Natsume, H. Muratake, *Heterocycles*, **1980**, 14, 445; l. A. G. Anderson, Jr., R. P. Ko, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4769; m. J. Rebek, Jr., H. Shue, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5426; n. I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1980**, 208; o. T. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1985**, 941; p. M. Somei, F. Yamada, Y. Karasawa, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, **1981**, 615; q. M. Somei, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 5064; r. M. Somei, Y. Makita, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 948; s. ld. ref. 50; t. D. E. Cladingboel, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**,

- 1543; u. Y. Özlü, D. E. Cladingboel, P. J. Parsons, *Synlett*, **1993**, 357; v. Y. Özlü, D. E. Cladingboel, P. J. Parsons, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2183.
3. Összefoglaló közlemények szulfidok, szulfoxidok, szulfonok használatáról: a. B. M. Trost, *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 363; b. B. M. Trost, *Accts. Chem. Res.*, **1978**, 11, 453; c. M. Mikolajczyk, J. Drabowitz, In *Topics in Stereochemistry*, **1982**, 333; d. I. Fleming, *Chem. Ind.*, **1975**, 449; e. I. Fleming, *Chem. Ind.*, **1975**, 455; f. Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lisenko, I. E. Boldeskul, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2609; g. L. Field, *Synthesis*, **1978**, 713; h. G. E. Wilson, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2597; i. L. A. Paquette, *Organic Reactions*, **1978**, 25, 1; j. P. D. Magnus, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2019; k. G. Solladié, *Synthesis*, **1981**, 185; l. P. Kocienski, *Phosphorous and Sulfur*, **1985**, 24, 97; m. G. Kesze, In *Methoden der Org. Chem. (Houben-Weyl)*, D. Klamann, Ed., Georg Thieme, **1985**, Vol. E11, 669; n. *The Chemistry of Sulfoxes and Sulfoxides*, S. Patai, Z. Rapoport, C. J. M. Stirling, Eds., Wiley, **1988**; o. M. R. Barbachyu, C. R. Johnson, In *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, J. W. Scott, Eds., Academic Press, **1984**, Vol. 4, Chap. 2; p. G. H. Posner, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academic Press, **1983**, Vol. 2, Chap. 8; q. N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press, **1993**.
4. Összefoglaló közlemények szelenidek alkalmazásáról, tulajdonságairól: a. D. L. J. Clive, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1049; b. H. J. Reich, *Accts. Chem. Res.*, **1979**, 12, 22; c. A. Krief, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 253; d. A. Krief, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2531; e. D. Liotta, *Accts. Chem. Res.*, **1984**, 17, 28; f. D. Liotta, *Organoselenium Chemistry*, John Wiley, **1987**; g. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, S. Patai, Ed., John Wiley, **1987**.
5. a. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734; b. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 736; c. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 738.
6. Összefoglaló közlemények: a. *Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids*, S. M. Roberts, F. Scheinmann, Eds., Pergamon Press,

- 1978; b. K. C. Nicolau, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angewandte Chem., Int. Ed. in English*, **1978**, *17*, 293; c. M. P. L. Caton, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2705; d. P. A. Aristoff, *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, **1985**, *14*, 309; e. R. C. Nickolson, M. H. Town, H. Vorbrüggen, *Med. Res. Rev.*, **1985**, *5*, 1; f. W. Bartmann, G. Beck, *Angewandte Chem. Int. Ed. in English*, **1982**, *21*, 751; g. R. F. Newton, S. M. Roberts, R. J. K. Taylor, *Synthesis*, **1984**, 449; h. P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1533.
7. Első szintetikus közlemények: a. E. J. Corey, G. E. Keck, I. Székely, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2006; b. R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson, E. G. Nidy, S. A. Mizsak, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4192; c. J. Fried, J. Barton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1977**, *74*, 2199; d. K. C. Nicolau, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sipio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 630.
8. a. I. Tömösközi, G. Galambos, V. Simonidesz, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2627; b. I. Tömösközi, G. Galambos, G. Kovács, L. Radics, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 581; c. I. Tömösközi, G. Galambos, G. Kovács, L. Gruber, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1927; d. Tömösközi I., Galambos G., Székely I., Simonidesz V., Kovács G., Vegyészkonferencia, Debrecen, **1977**; e. Kovács G., Tömösközi I., Simonidesz V., Székely I., Galambos G., Radics L., Vegyészkonferencia, Sopron, **1979**.
9. Galambos G., Műszaki doktori disszertáció, Budapesti Műszaki Egyetem, **1980**.
10. Y. Chiang, A. J. Kresge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 129.
11. a. V. Simonidesz, Zs. Gombos-Visky, G. Kovács, E. Baitz-Gács, L. Radics, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6756; b. G. Kovács, V. Simonidesz, I. Tömösközi, P. Körmöczy, I. Székely, Á. Papp-Behr, I. Stadler, L. Szekeres, Gy. Papp, *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 105; c. I. Tömösközi, K. Kánai, P. Győry, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1091.
12. Kovács G., Doktori Értekezés, **1985**.

13. a. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5675; b. E. J. Corey, U. Koelliker, J. Neuffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1489; c. I. Fleming, *Selected Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, **1972**, p. 208.
14. Ld. pl. N. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2006.
15. a. J. Ivanics, V. Simonidesz, G. Galambos, P. Körmöczy, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 315. b. Simonidesz V., Ivanics J., Galambos G., Pappné Behr Á., Kovács G., Magyar szabadalom: 184 948, 1981. 04. 14.
16. F. G. Baddar, L. S. El-Assal, A. Habashi, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 456.
17. a. H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd. ed., W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, California, **1972**; b. G. Jones, *Organic Reactions*, **1967**, *15*, 204.
18. a. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Organic Reactions*, **1959**, *10*, 179; b. lásd ref. 17b; c. A. Yoshikoshi, M. Miyashita, *Accts. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 284; d. D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Acyclic Stereocontrol in Michael Addition Reactions*, In *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel, S. H. Wilen Eds., John Wiley, **1991**, *20*, 87; e. D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Stereochemistry of the Base-Promoted Michael Addition Reaction*, In *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel, S. H. Wilen Eds., John Wiley, **1989**, *19*, 227.
19. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th. edition, **1992**, 1021.
20. a. H. O. House, J. K. Larson, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 61; b. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1345.
21. Upjohn, US Patent 4.126.744, *Chem Abst.*, **1978**, *90*, 86857c.
22. a. G. Galambos, V. Simonidesz, J. Ivanics, K. Horváth, G. Kovács, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 1282-1284; b. G. Galambos, V. Simonidesz, J. Ivanics, G. Kovács, Vth. International Conference on Prostaglandins, Firenze, 1982. c. Galambos G., Simonidesz V., Székely I., Ivanics J., Kékesi K., Kovács G., Magyar szabadalom: 184 949, 1981. 04. 14.
23. Mészáros I., Diplomamunka, Budapesti Műszaki Egyetem, **1982**.
24. N. Mongelli, Székely I., személyes közlése alapján ismert eljárás módosítása.

25. W. E. Bachmann, *Organic Reactions*, **1942**, *1*, 38.
26. R. A. Johnson, F. H. Lincoln, E. G. Nidy, W. P. Schneider, J. L. Thompson, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7690.
27. G. Galambos, V. Simonidesz, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4371.
28. a. G. A. Russel, G. J. Nikol, In *Mechanisms of Molecular Migrations*, B. S. Thyagarayan, Ed., Interscience, **1968**, Vol. 1, p. 157; b. O. DeLucchi, U. Miotti, G. Modena, *The Pummerer Reaction of Sulfinyl Compounds In Organic Reactions*, **1991**, Vol. 40, 157.
29. a. Galambos G., Ivanics J., Kánai K., Győry P., Dormán Gy., Körmöczy P., Stadler I., Kovács G., Horváth K.: Eljárás stabili 4,4-dioxo-4-tia prosztaciklin származékok szintézisére, Magyar szabadalom: 191 216, 1984.01. 16. b. G. Galambos, J. Ivanics, G. Kovács, VIth. International Conference on Prostaglandins, Kyoto, 1984.
30. Galambos G., Ivanics J., Dormán Gy., Kovács G., nem publikált eredmény.
31. a. Galambos G., Ivanics J., Dormán Gy., Kánai K., Tömösközi I., Kovács G., Stadler I., Körmöczy P., Hadházy P., Virág S.: Eljárás interfuranilén prosztaciklin származékok szintézisére, Magyar szabadalom: 192 909, 1985. 01. 17. b. G. Galambos, J. Ivanics, G. Kovács, I. Tömösközi, E. Gács-Baitz, VIIth. International Conference on Prostaglandins, Firenze, 1986.
32. Tömösközi I., nem publikált eredmény.
33. a. L. M. Jackman, S. Sternhell, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, **1969**; b. N. S. Bhacca, D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Illustration from the Steroid Field*, Pergamon Press, **1964**; c. H. Booth, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 615.
34. a. S. Hamabuchi, H. Hamada, A. Hiranoka, M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 443; b. M. Somei, F. Yamada, H. Hamada, T. Kawasaki, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 643; c. M. Somei, F. Yamada, M. Kumimoto, C. Kaneko, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 797; d. F. Nakagawa, M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 873; e. M. Somei, F.

- Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 26, 895; f. M. Somei, F. Yamada, K. Naka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 1322; g. R. A. Hollins, L. A. Colnago, V. M. Salim, M. C. Seidl, *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 16, 993; h.
35. P. N. James, H. R. Snyder, *Org. Synth.*, **1963**, Coll. Vol. IV., 539.
36. a. G. Galambos, Cs. Szántay, Jr., J. Tamás, Cs. Szántay, *Heterocycles*, **1993**, 36, 2241; b. G. Galambos, Cs. Szántay, Jr., J. Tamás, Cs. Szántay, 8th. ESOC Conference, Barcelona, 1993.
37. Az első irodalmi beszámoló a módszerről: a. K. Shonogashira, Y. Tohala, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467; újabb szintetikus példák: b. J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 31, 7437; c. K. C. Nicolau, G. Skokotas, S. Furuya, H. Suemune, D. C. Nicolau, *Angewandte Chem. Int. Ed. in English*, **1990**, 29, 1064; d. W. Tao, S. Nesbitt, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 63; e. A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, M. O'Donnell, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1440; f. A. Alvarez, A. Guzmán, A. Ruiz, E. Velarde, J. M. Muchovsky, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1653.
38. M. A. De la Rosa, E. Velarde, A. Guzmán, *Synth. Communications*, **1990**, 20, 2059.
39. V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585.
40. a. J. K. Stille, *Angewandte Chem. Int. Ed. in English*, **1986**, 25, 508; b. J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, **1987**; c. J. K. Stille, In *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, R. F. Hartley, S. Patai, Eds., John Wiley, **1985**.
41. E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190.
42. Számos hasonló reakciót végeztek újabb, természetben előforduló én-diin szerkezeti elemet tartalmazó antibiotikum szintetikus munkái során. Összefoglaló közlemény ezen a területen: K. C. Nicolau, W.-M. Dai, *Angewandte Chem., Int. Ed. in English*, **1991**, 30, 1387.

43. a. G. Galambos, P. Csókási, Cs. Szántay, Jr., G. Czira, Cs. Szántay, *Heterocycles*, **1994**, közlésre elfogadva; b. G. Galambos, P. Csókási, Cs. Szántay, Jr., G. Czira, Cs. Szántay, 4th. Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, St. Pölten, Austria, 1994.
44. a. B. Giese, *Angewandte Chem. Int. Ed. in English*, **1985**, 24, 533; b. C. P. Jaspersee, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1237; c. W. P. Neumann, *Synthesis*, **1987**, 665; d. D. P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 417; e. D. P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 489; f. M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3541; g. D. J. Hart, *Science*, **1984**, 223, 883; h. B. Giese, *Angewandte Chem., Int. Ed. in English*, **1989**, 28, 969; i. N. A. Porte, B. Giese, D. P. Curran, *Accts. Chem. Res.*, **1991**, 24, 296.
45. a. Y. Yamamoto, S. Onuki, M. Yumozo, N. Asao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 421; b. N. A. Porter, I. J. Rosenstein, R. A. Breyer, J. D. Bruhnke, W.-X. Wu, I. J. Rosenstein, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7664; c. N. A. Porter, J. D. Bruhnke, X.-W. Wu, I. J. Rosenstein, R. A. Breyer, d. N. A. Porter, D. M. Scott, I. J. Rosenstein, B. Giese, A. Veit, H. G. Zeitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7788; e. , *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1791; f. D. P. G. Hamon, P. Razzino, R. A. Massy-Westropp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 332; g. D. P. G. Hamon, R. A. Massy-Westropp, P. Razzino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 722; h. J. G. Stack, D. P. Curran, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5918; i. N. A. Porter, W.-X. Wu A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 707; j. D. P. Curran, W. Shen, J. Zhang, T. A. Heffner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6738; k. Y. Guindon, C. Yoakim, R. Lemieux, L. Boisvert, D. Delorme, J.-F. Lavallée, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2845; l. Y. Guindon, J.-F. Lavallée, L. Boisvert, C. Chabot, D. Delorme, C. Yoakim, D. Hall, R. Lemieux, B. Simoneau, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 27; m. Y. Yamamoto, S. Nishii, T. Ibuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 617; n. D. Crich, J. W. Davies, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5641; o. K. Ogura, A. Yanagisawa, T. Fujino, K. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5387; p. D. Crich, J. W. Davies,

- Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4205; **p.** P. Renard, M. Riberro, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7803; **q.** Y. Guindon, J.-F. Lavallée, M. Llinas-Brunet, G. Horner, J. Rancourt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9701; **r.** M. Newcomb, C. Ha, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6493.
- 46. a.** K. Griesbaum, *Angewandte Chem.*, **1970**, 82, 276; **b.** The Chemistry of the Thiol Group, S. Patai, Ed., John Wiley, **1974**.
- 47. a.** P. B. D. de la Mare, R. Bolton, *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*, In *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*, C. E. Eaborn, Ed., Elsevier, **1966**; **b.** R. C. Fahey, *The Stereochemistry of Electrophilic Additions to Olefins and Acetylenes*, In *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel, N. L. Allinger, Eds., Vol. 3., **1968**.
- 48.** H. Kuniyashu, A. Ogawa, K.-I. Sato, I. Ryu, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5902.
- 49.** G. Galambos, P. Csókási, Cs. Szántay, Jr., G. Czira, Cs. Szántay, *Heterocycles*, **1994**, közlésre elfogadva.
- 50.** A 49. hivatkozás alatt megadott közleményünk bírálói hívták fel figyelmünket arra, hogy az irodalomban említettek egy hasonló szulfoxiddal végrehajtott ciklizációt: M. Somei, F. Yamada, H. Ohnishi, Y. Makita, M. Kuriki, *Heterocycles*, **1987**, 26, 2823. A szulfoxid előállítási módszere és az intramolekuláris Michael addíció körülményei azonban a dolgozatban ismertett eljárástól lényegesen eltérőek voltak.
- 51. a.** F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1428; **b.** P. Pitchen, C. J. France, I. M. McFarlane, C. G. Newton, D. M. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 485; **c.** P. Pithen, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1049; **d.** P. Pitchen, M. Deshmukh, E. Dunach, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8188; **e.** S. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5135; **f.** Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis*, **1984**, 325; **g.** J. I. Tanaka, T. Higa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6091; **h.** A. L. J. Beckwith, D. Boate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 189; **i.** J. P. Marino, S.

Bogdan, K. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5566; k. M. L. Phillips, D. M. Berry, J. A. Panetta, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4047.

1. Melléklet

A disszertációban használt rövidítések jelentése

A disszertációban használt rövidítéseket az előfordulásuk sorrendjében adom meg.

Rövidítés

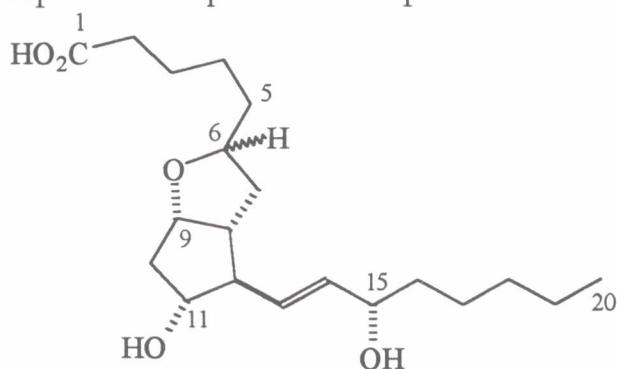
Jelentés

Ph

fenil (C_6H_5)

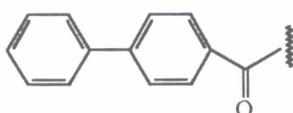
PGI₁

prosztaciklin I₁



PB

para-fenil-benzoil



Py

piridin

DIBAL

iBu_2AlH

THF

tetrahidrofurán

mCPBA

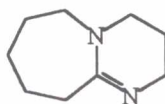
3-klór-perbenzoesav

DMF

dimetilformamid

DBU

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én



DMSO

dimetilszulfoxid

THP

tetrahidropirán

$Pd_2(dba)_3$

trisz(dibenzilidénaceton)-dipalládium

Rövidítés	Jelentés
TMS	trimetilszilil
TBS	dimetil- <i>terc</i> butil-szilil
ImH	imidazol
TBAF	tetrabutilammónium-fluorid
AIBN	azo-bisz(izobutironitril)

2. Melléklet

A disszertációval kapcsolatban megjelent közlemények és szabadalmi bejelentések

2.3.1.1.

Ref. 15.a.

SYNTHESIS OF PROSTACYCLIN ANALOGUES VIA KNOEVENAGEL CONDENSATION

J. Ivanics, V. Simonidesz, G. Galambos, P. Körmöczy, G. Kovács

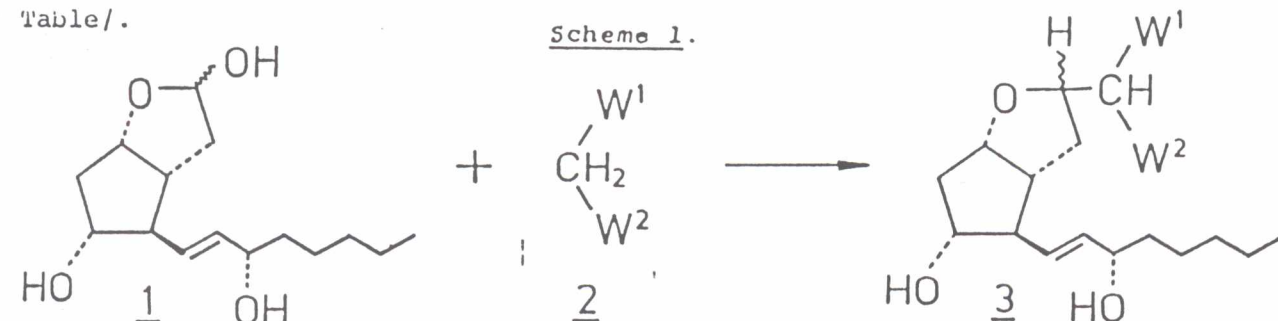
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Ltd.,

H-1325 Budapest, P.O.Box 110, Hungary

Abstract: A novel, simple procedure is described for the synthesis of prostacyclin analogues starting from the hemiacetal **1** and active methylene compounds.

In the last decade widespread interest has developed in the construction of specially substituted tetrahydrofuran rings¹, due to their occurrence in various natural products with different biological activities. One of these interesting compounds is prostacyclin /PGI₂/, which exhibits highly potent antiaggregatory and vasodilating properties². Since prostacyclin contains 3-alkylidene-2-oxabicyclo[3.3.0]octane structural unit, the preparation of similar systems have become an important task in the field of prostaglandins. The syntheses published until now usually follow two common strategies, namely the cyclization of PGF_{2α} or its analogues³, and the reaction of the hemiacetal **1** with appropriate phosphonates or phosphoranes⁴.

In this communication we report a new approach leading to 3-alkyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octane systems. Our procedure makes advantage of the well-known Knoevenagel condensation⁵. The reaction of hemiacetal **1** with active methylene compounds **2** in the presence of catalyst leads to **3** in 76-92 % yields /Scheme 1. Table/.



The versatility of the procedure is apparent from the Table, as a great variety of active methylene compounds provide the reaction in excellent yields. The reaction can be performed with malonic acid and aceto acetic acid derivatives as well as with β-oxo-sulfones and aliphatic nitro compounds. Another advantage of the procedure is its simplicity, that is it can be carried out without any technical difficulty even on a scale of 100 mmoles.

2.3.1.1.
Ref. 15.a.

In the first approach 1 was condensed with diethyl 3-oxo adipate⁷ /2e/, in the second with methyl 5-p-tosyl levulinate⁸ /2f/ under the conditions given in the Table. Hydrolysis of 3e led directly to 4 in 95 % yield /4 equiv of NaOH in water-methanol 1:1, 25 °C, 4 h/. The sulfone 3f was transformed to 4 in a two step sequence: reductive cleavage¹⁰ /50-60 mg/ml THF-H₂O 10:1, 10 equiv of Al-Hg, 50-60 °C, 3h/ and ester hydrolysis furnished 4-oxo-PGI₁ in 79 % overall yield.

Our efforts to transform 3f to 4-oxo PGI₂ were unsuccessful¹¹. The problem, however, can be solved through the analogous sulfoxide¹².

Hydrolysis of 5-nitro PGI₁ methyl ester¹³ /3j/ was accomplished with 3 equiv of NaOH in methanol-water 1:1 at room temperature overnight, then acidification with 1 N HCl furnished 5-nitro PGI₁ as colourless oil in almost quantitative yield. 5-Nitro PGI₁ sodium salt exhibits extremely strong vasodilating activity, without any antiaggregatory properties¹⁴.

Acknowledgement: Authors are grateful to Julia Földvary for preliminary experiments, Dr.Istvan Stadler and Judit Skopal for biological investigations.

References and Notes

1. D.R.Williams, J.G.Philips, B.A. Barner, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7398; J.E. Semple, M.M. Joullie, Heterocycles, 1980, 14, 1825, and references cited therein.
2. S. Moncada, R.J. Gryglewski, S. Bunting, and J.R. Vane, Nature /London/, 1976, 263, 663.
3. D.J. Corey, G.E. Keck, I. Szekely, J.Am.Chem. Soc., 1977, 99, 2006; K.C.Nicolau, G.P. Gasic, W.L. Barnette, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1978, 17, 293.
4. N.A. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7362; I. Tomoskozi, G. Galambos, G. Kovacs, L. Gruber, Tetrahedron Lett., 1979, 1927.
5. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed., W.A. Benjamin Inc., Menlo Park, California, 1972; G. Jones, Org. Reactions, 1967, 15, 204.
6. US patent 4.126.744, CA 90, 86857 c.
7. E.C. Taylor, A.McKillop, Tetrahedron, 1967, 23, 897.
8. The compound 2f was prepared from succinic anhydride and p-tosyl-methyl magnesium bromide /see F.G. Baddar, L.S. El-Assal, A. Hashi, J. Chem.Soc., 1955, 456/, followed by esterification with diazomethane in 65-70 % yield. Oil; R_f /hexane-ethyl acetate 1:1/:0.27; ¹H NMR /CDCl₃/ δ/ppm/: 7.75 /2H,d, J=8Hz, Ar-H_O/, 7.38 /2H,d, J=8Hz, Ar-H_m/, 4.16 /2H,s, SO₂CH₂/, 3.65 /3H,s, OCH₃/, 3.02 /2H,t, J_V=6Hz, CH₂C(O)/CH₂/, 2.58 /2H,t, J_V=6Hz, CH₂CO₂/, 2.44 /3H,s, ArCH₃/.
9. The compound 2j was prepared from 5-bromo valeric acid methyl ester with NaNO₂ in DMF at -10°C in the presence of benzyltributylammonium bromide, or see: S.Africa patent, 6.705.789; CA. 70 77365 /1969/.

10. H.O. House, J.K. Larson, J. Org. Chem., 1968, 33, 61; E.J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1345.
11. Methods tried for the transformation: thermal elimination, hydrolysis with base; bromination at C-5, reductive removal of the tosyl group, then base induced elimination; for a review see P.D. Magnus, Tetrahedron, 1977, 33, 2019.
12. G. Galambos, V. Simonidesz, J. Ivanics, K. Horváth, G. Kovács, Tetrahedron Lett., submitted for publication.
13. Oil; R_F : 0.24, 0.27, 0.32, 0.35 /for the four isomers, ethyl acetate/, ^1H NMR/ CDCl_3 / δ /ppm/: 5.6 /2H,m,CH=CH/, 4.35, 4.45 /1H,m,C-5-H/, 4.3-4.6 /2H,m,C-6-H,C-9-H/, 3.75 /1H,m,C-11-H/, 4.07 /1H,m,C-15-H/, 3.62 /3H,s,OCCH₃/ ^{13}C NMR/ CDCl_3 / δ /ppm/: 173.19, 136.23, 135.68, 131.92, 131.68, 91.68, 91.44, 82.40, 81.12, 78.21, 76.21, 72.93, 57.46, 55.70, 51.57, 46.96, 46.72, 40.58 39.62, 37.13, 34.46, 33.30, 32.88, 31.67, 29.66, 25.05, 22.50, 20.98, 13.88
14. The acid was treated with 1 equiv of NaOMe in methanol; the compound showed an identical pattern to PGI₂ sodium salt on cat naemodynamic test, it was 1.5 times stronger than PGI₂ sodium salt. More detailed pharmacological data will be presented in due course.
15. Physical data of mixtures of isomers. Abreviations: IR: IR/film/D /cm⁻¹/; ^1H NMR; ^1H NMR/ CDCl_3 / δ /ppm/.
 - 3a: R_F : 0.43/ethyl acetate/ IR: 1700, 1720 C=O; ^1H NMR: 5.45-5.65/m, 2H, CH=CH/ 3.9-4.6/m, 4H, CH-O/, 2.17, 2.23/s, 6H, CH₃CO/
 - 3b: R_F : 0.55/10ethyl acetate-1 methanol/; IR: 1720, 1740 C=O; ^1H NMR: 5.4-5.7 /m, 2H, CH=CH/ 3.9-4.7/m, 4H, O-CH/ 4.98, 4.03/qq, 4H, OCH₂, J=14, 6H₂/ 2.12, 2.17/s, 3H, OCCH₃
 - 3c: R_F : 0.56/ethyl acetate/; IR: 1740 C=O; 1070 C-O-C/; ^1H NMR: 5.4-5.7/m, 2H CH=CH/; 3.5-4.5/m, 5H, CH-O, CHCOOC₂H₅/; 4.2, 4.3/qq, 4H, J=14, 0Hz, OCH₂/
 - 3d: R_F : 0.45/ethyl acetate/; IR: 2290 C≡; 1750 C=O/ ^1H NMR: 5.4-5.7/m, 2H, CH=CH/ 4.1, 4.2/qq, 2H, J=14.2Hz, OCH₂/; 3.9-4.7/m, 4H, CH-O/
 - 3e: R_F : 0.35/ethyl acetate/; IR: 1730, 1740 C=O/; ^1H NMR: 5.4-5.7/m, 2H, CH=CH/ 4.12, 4.21/qq, J=14.0Hz, 4H, OCH₂/; 2.88, 2.50/tt, 4H, C/O/CH₂CH₂CO₂C₂H₅/
 - 3f: R_F : 0.48/1ethyl acetate-lacetone/; IR: 1725, 1735 C=O; 1150, 1320 SO₂/ UV/ethanol/: λ_{max} : 230nm log ϵ : 1.110; ^1H NMR: 7.2-7.8/m, 4H, aromatic/; 5.4-5.7 /m, 2H, CH=CH/; 3.37/s, 3H, OCH₃/ 3.8-4.2/m, 5H, CH-O, CHSO₂/; 2.8-3.2/m, 2H, C/O/CH₂/
 - 3g: R_F : 0.39/ethyl acetate/ IR: 1560, 1380 SO₂; ^1H NMR: 5.5-5.7/m, 2H, CH=CH/ 3.8-4.8/m, 4H, CH-O/; 4.4-4.5/m, 2H, CH₂SO₂/

(Received in UK 9 November 1982)



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11)
184948

2.3.1.1.
Ref. 15.b.

A bejelentés napja: (22) 1981. IV. 14. (21) (965/81)

Módosítási elsőbbsége: (32) 1985. V. 25.
(31) (7928/81)

Közzététel napja: (41) (42) 83.09.28.

Megjelent: (45) 1987. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₁
C 07 D 307/935
C 07 C 177/00

Feltalálók: (72)

dr. Simonidesz Vilmos vegyészmérnök, Budapest, 24% Ivanics József vegyész-
mérnök, Budapest, 24% Galambos Géza, vegyészmérnök, Budapest, 24%
Pappné Behr Ágnes vegyészmérnök, Budapest, 12% dr. Kovács Gábor ve-
gyészmérnök, Budapest, 8% Skopál Judit vegyészmérnök, Budapest, 4%
Szilágyi Ildikó vegyészmérnök, Ócsa, 4%

Szabadalmas: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára, Rt., Budapest

(54) Eljárás 5-szubsztituált-4-oxo-PGI₁-származékok előállítására

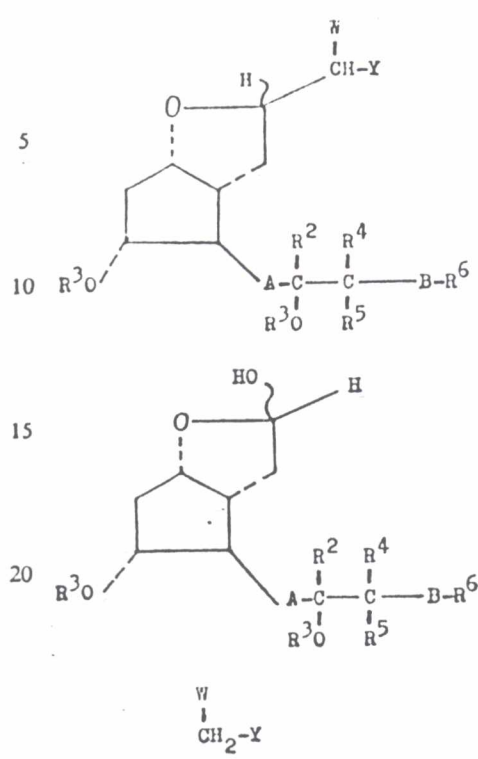
(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás biológiailag aktív új, op-
tikailag aktív és racém I általános képletű 5-szubsztit-
uált-PGI₁-származékok, valamint farmakológiailag el-
fogadható kationokkal képezett sói előállítására, oly
módon, hogy

egy II általános képletű biciklusos hemiacetált nitro-
génbázis katalizátor — és adott esetben oldószer —
jelenlétében egy III általános képletű aktív metilén-szár-
mazékkal reagáltatunk,

majd a kapott I általános képletű 5-szubsztituált-
-PGI₁-származékokat kívánt esetben elszappanosítással,
sóképzéssel, acilezéssel valamely más, ugyancsak az
I általános képlet fogalmi körébe tartozó vegyületté ala-
kítjuk.

A találmány tárgyát képező I általános képletű vegyü-
letek új, önmagukban is hatásos vegyületek, 1—100
γ/ml koncentrációban gátolják az ADP-vel, vagy arachi-
donsavval, vagy kollagénnel kiváltott vérlemezske aggre-
gációt, hatnak a keringésre, gátolják a gyomorsavszekré-
ciót, hatnak a gasztrointesztinális rendszerre, és számos
értékes farmakológiai tulajdonságot mutatnak.



A találmány tárgya, eljárás biológiailag aktív új, optikailag aktív és racém I általános képletű 5-szubsztituált-PGI₁-származékok, valamint farmakológiailag elfogadható kationokkal képezett sói — ahol

W —COOR, —CN, —NO₂, 1—4 szénatomos alkanoil-,

1—4 szénatomos alkiltio-, feniltio-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, adott esetben 1—4 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált fenilszulfonilcsoport,

R 1—4 szénatomos alkilcsoport,

Y —COOR, —COR, —CH vagy egy

—C—X—Q általános képletű csoport, ahol R jelen-



tése a fenti, és W nitrocsoport jelentése esetén Y hidrogénatomot is jelenthet,

Z oxigénatom, vagy W nitrocsoport, jelentése esetén két hidrogénatom,

X —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —C(CH₃)₂—CH₂— vagy —CH₂—CH—S—fenil képletű csoport

Q —COOM, —COOR¹, —CH₂—OH vagy —CO—L¹ általános képletű csoport,

R¹ hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil-, 5—8 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport,

M gyógyászatiilag elfogadható kation,

L¹ —NH₂, —NHR vagy —NR₂ általános képletű csoport,

A transz —CH=CH—, —C≡C— vagy —CH₂—CH₂— képletű csoport,

R² α- vagy β-térállású hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R³ hidrogénatom, vagy egy 1—4 szénatomos alkanoil- vagy egy tri(1—4 szénatomos)alkilszilil-csoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

B metilén-csoport vagy oxigénatom,

R⁶ B metilén-csoport jelentése esetén egy 1—6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy B oxigénatom jelentése esetén egy adott esetben halogénatommal vagy trihalogénmetil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport — előállítására.

A találmány tárgyát képező I általános képletű vegyületek új, önmagukban is hatásos vegyületek, továbbá hasznos szintézisintermedierek az új, stabilis PGI₂-analogonok, a 4-oxo-PGI₂, a 4-oxo-PGI₁, valamint származékainak előállításához. Az I általános képletű vegyületek 1—100 γ/ml koncentrációban gátolják az ADP-vel, vagy arachidonsavval, vagy kollagénnel kiváltott vérlemezke aggregációt, hatnak a keringésre, gátolják a gyomorsavszekréciót, hatnak a gasztrointesztinális rendszerre, és számos értékes farmakológiai tulajdonságot mutatnak.

Az I általános képletű vegyületeket találmányunk szerint úgy állítjuk elő, hogy egy II általános képletű biciklusos hemiacetált — ahol R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és B jelentése a fenti — nitrogénbázis katalizátor — és adott esetben oldószer — jelenlétében egy III általános képletű aktív metilén-származékkal — ahol W és Y jelentése a fenti — reagáltatunk,

majd a kapott I általános képletű 5-szubsztituált-PGI₁-származékokat kívánt esetben elszappanosítással, sóképzéssel, acilezéssel valamely megfelelő, ugyancsak az I általános képlet fogalmi körébe tartozó vegyülettel alakítjuk.

A találmányi bejelentésben alkalmazott eljárásban a

II általános képletű vegyületeket, mint rejtett aldehid funkciós csoportot tartalmazó molekulákat reagáltatjuk a III általános képletű vegyületekkel a Knoevenagel kondenzációban alkalmazott katalizátor(ok) jelenlétében. A reakció során képződő alfa,béta-telítetlen-dikarbonil, bifunkciós-, és nitro-vegyületek nem izolálhatók, mert a prosztaglandin váz C—9-hidroxilcsoportjával reagálva azonnal a kívánt szerkezetű I általános képletű ciklusos termékeket eredményezik.

A prosztaglandinok szintézisében eddig még nem alkalmazott, találmányunk szerinti új, egy-lépéses szintézis az eljárás kémiai újdonságain túlmenően egyszerű, rendkívül gazdaságos eljárást biztosít az I általános képletű vegyületek előállítására. Eddig a hasonló szerkezetű prosztaciklin származékokat a II általános képletű vegyületekből Wittig reakcióval előállított PGF_{2α}-származékokból halogénezéssel ciklizációs reakcióval, vagy további, elektrofil addíciót követő ciklizációs reakcióval állították elő [J. Am. Chem. Soc., 99, 2006. (1977)].

A II általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek [J. Am. Chem. Soc., 91, 5675. (1969)], illetve az ott közölt eljárás szerint állíthatók elő a megfelelő kiindulási anyagokból. A III általános képletű vegyületek, mint béta-dikarbonil-vegyületek, vagy kétszeresen aktivált metilén-csoportot tartalmazó vegyületek egy része ismert vegyület [Patai S.: The Chemistry of the Carbonyl Group, Interscience Publ., London, 1966], az új III általános képletű vegyületek előállítását a későbbiekben megadjuk.

A Knoevenagel reakcióban az esetek többségében kétszeresen aktivált metilén-komponenst alkalmaznak. A nitro-csoport elektronszívó tulajdonsága, karbanion stabilizáló készsége önmagában elégséges a Knoevenagel kondenzáció kivitelezéséhez, ezért a W helyén nitro-csoportot tartalmazó III általános képletű vegyületek alkalmazása esetén az Y-ban levő Z helyen két hidrogénatomot tartalmazó III általános képletű vegyületekkel is kiváltható a találmány szerinti reakció.

Találmányunk szerint a II általános képletű vegyületeket — ahol R³ jelentése hidrogénatom, vagy egy a korábbiakban megadott hidroxilvédőcsoport — a III általános képletű vegyületekkel oldószerben vagy oldószer nélkül (a III általános képletű vegyületek feleslegét oldószerként használva) a Knoevenagel kondenzációban alkalmazott katalizátorok jelenlétében 25—200 °C között reagáltatjuk. Oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket, benzolt, toluolt, xilolt használnak és a reakciót az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre. Ekkor a reakció során képződő víz az oldószerrel azeotrop elegyet alkotva eltávozik, kívánt irányba tolva a reakciók egyensúlyát. Oldószerként alkalmazhatunk további, a reakció szempontjából iners oldószereket, mint dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforsav-triamidot, klórozott alifás és aromás szénhidrogéneket is. A reakciók katalizátoraiként alkalmazhatunk különböző bázisokat és savakat, illetve ezek sóit, előnyösen másodrendű aminokat, piperidint, morfolint, dialkil-aminokat és szerves savakkal, előnyösen ecetsavval alkotott sóikat, különböző szerves savakat, előnyösen ecetsavat és szulfonsavakat, Lewis savakat, előnyösen bórrifluoridéterátot, cink(II)-kloridot, titán(IV)-kloridot stb., továbbá amino-savakat.

Legelőnyösebben úgy járunk el, hogy a II általános képletű vegyületek benzolos vagy toluolos oldatát a III általános képletű vegyületek 1—5 ekvivalens mennyiség-

gével katalitikus, vagy esetenkénti ekvivalens mennyiségű piperidinium-acetát vagy piperidin jelenlétében forraljuk, amikor a III általános képletű vegyületek szerkezetétől függően 2–72 óra reakcióidő után csaknem kvantitatív konverzióval kapjuk a II általános képletű vegyületeknél kevésbé poláros I általános képletű vegyületeket.

Az I általános képletű vegyületeket oszlopkromatográfiás tisztítással, vagy kristályosítással izolálhatjuk. Kívánt esetben lúgos vagy savas hidrolízissel, acilezéssel, sóképzéssel kapott I általános képletű vegyületeket az I általános képlet fogalmi körén belül átalakíthatjuk. Kívánt esetben az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületekből acilezéssel az R^3 helyén acil-csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületeket közvetlenül az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó II általános képletű vegyületekből, míg az R^3 helyén hidroxil-védőcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyületeket közvetlenül az R^3 helyén hidroxil-védőcsoportot tartalmazó II általános képletű vegyületekből is nyerhetjük.

A leírásban, amennyiben mást nem adunk meg, farmakológailag elfogadható kationon olyan 1, 2 vagy 3 értékű pozitív ionok egy egyenértékét értjük, amelyek az élő szervezetben a találmány szerinti vegyületeknek megfelelő dózisokban nem váltanak ki nem kívánt mellékhatást. Ilyen kationok mindenekelőtt az alkálifémek ionjai, így a nátrium-, kálium- és a lítiumion, az alkáliföldfémek ionjai, így a kalcium- és a magnéziumion, az alumíniumion, az ammóniumion, és a különféle szerves aminokból levezethető egy vagy többértékű ammóniumionok, mint például a triszhidroximetil-ammóniumion. A találmányunk szerint előállított I általános képletű 5-szubsztituált- PGI_1 -származékok főbb biológiai hatásai az alábbiak:

a) Értágító hatás

Ezen új prosztaciklin analogonok a prosztaciklinnel azonos erősségű perifériás értágító hatással rendelkeznek. Így alkalmazhatók különféle érrendszeri megbetegedések, mint az arterioszklerózis obliterans, miokardiális infarktus, a trombozisz, érszűkületi ártalmak, a magas vérnyomás megelőzésére és kezelésére. Adagolásuk történhet intravénás infúzió formájában, intramuszkulárisan vagy szubkután, továbbá orális formában, tabletták vagy kapszulák alakjában. Napi dózisuk 0,1–100 mg, kortól és a betegség súlyosságától függően.

Egyes vegyületek, különösen az 5-nitro- PGI_1 és származékai nagyfokú szelektivitást mutatnak, az erős értágító hatás mellett csökkent mértékű egyéb prosztaciklin-szerű hatással rendelkeznek.

Hemodinamikai hatáserejük a PGI_2 hatásával azonos nagyságrendű (a PGI_2 -vel ekvipotens dózis 0,1–0,5 μ g/testsúlykilogramm altatott macskán), míg antiaggregációs hatásuk a PGI -nek 1/1000–1/10 000-e. Humán véren 1×10^{-6} mol/ml ADP-vel kiváltott vérlemezke aggregációt Born módszerével mérve 5–100 μ g/ml (IC_{50}) koncentrációban gátolták.

b) Vérlemezke aggregáció gátlás

Ezen új prosztaciklin analogonok gátolják a vérlemezke aggregációt, csökkentik a vérlemezkék tapadását, megakadályozzák a trombusok képződését, dezaggregációs hatással rendelkeznek, azaz feloldják a kialakult trombusokat. Így alkalmasak a trombozisos folyamatok kezelésére, megelőzésére, az anginás megbetegedések kezelésére, speciális szívműtéteknél az extrakorporális keringés folyamatánál a vér alvadékonyságának kiküszöbölésére, optimális paramétereinek biztosítására.

Előnyösen alkalmazásuk orálisan történik tabletták vagy kapszulák formájában, napi 2–4 alkalommal. Napi dózisuk 0,05–100 mg között változhat.

In vitro 0,01–100 γ /ml koncentrációban gátolják az arachidonsavval, ADP-vel és kollagénnal kiváltott vérlemezke aggregációt.

c) Gyomorsav szekréció gátlás

Ezen új prosztaciklin analogonok alkalmasak a humán és állatgyógyászatban a gyomorsav szekréció gátlására és befolyásolására, csökkentik vagy kivédik a fekélyek képződésének lehetőségét, továbbá gyorsítják a kialakult fekélyek gyógyulását. Adagjuk napi 0,01–10 mg/testsúlykilogramm intravénás vagy szubkután injekció vagy infúzió formájában. Orális alkalmazásuk esetén dózisuk napi 1–100 mg.

d) Bronchus tágítás

Ezen új prosztaciklin analogonok alkalmasak az asztma kezelésére, mint bronchus tágítók és az asztma mediátoranyagainak inhibitorai. Alkalmazásuk tabletták, kapszula vagy aeroszol formájában történik, 0,01–10 mg/testsúlykilogramm/nap dózisban. Előnyösen kombinálhatók más ismert antiasztmatikumokkal, mint amilyen az izoproterenol, efedrin stb.

E vegyületek alkalmazhatók továbbá különböző bőrbetegségek kezelésénél, mint a psoriasis, aspecifikus és specifikus dermatitiszek, allergiás kiütések. A gyógyszerforma ez esetben 0,5–4% hatóanyagot tartalmazó kenőcs, oldat vagy aeroszol.

A találmány további részleteit a kiviteli példák szemléltetik a találmány korlátozásának szándéka nélkül.

1. példa

5-Etoxi-karbonil-4-oxo- PGI_1 -etil-észter

5,8 g (21,5 mmol) 3 α , β -hidroxil-6 β -(3S-hidroxil-okt-1E-enil)-7 α -hidroxil-2-oxabicyclo[3,3,0]heptán és 9,3 g (43 mmol) 3-oxo-dietil-adipátot feloldunk 60 ml vízmentes benzolban, hozzáadunk 4,3 ml katalizátor oldatot [amely 42,8 g (0,5 mol) piperidint és 60 g (1 mol) ecetsavat tartalmaz 1000 ml benzolos oldatban]. A reakcióelegyet előmelegített olajfürdőről Soxhlet extraktor vagy vízelválasztó feltét közbeiktatásával 1,5–2 órán át forraljuk. A reakció előremenetelének vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzése után (csaknem kvantitatív konverzió) az elegyet 100 ml etilacetáttal hígítjuk, a

szerves fázist 2×20 ml vízzel, majd 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradék 14 g nyers terméket 400 g szilikagélén etilacetáttal kromatografáljuk.

Így 9,2 g (91,5%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,72 etilacetát—metanol 10 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 3350 (OH), 1740, ($C=O$), 965 cm^{-1} ($-CH=CH-$).

1H NMR ($CDCl_3$): 5,5—5,6 (m, 2H, $CH=CH$, $J=15\text{ Hz}$), 3,9—4,6 (4H $CH-O$, 4H $COOCH_2-CH_3$), 0,9 ppm (t, 3H, CH_3).

2. példa

$3\alpha, \beta$ -(1'-Etoxi-karbonil-1'-ciano-metil)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktán

2,7 g (10 mmol) $3\alpha, \beta$ -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktánt és 2,26 g (20 mmol) cián-acetsav-etil-észtert feloldunk 20 ml vízmentes benzolban, majd 1 ml 1. példa szerinti piperidinium-acetát katalizátor oldat hozzáadása után a reakcióelegyet vízleválasztó feltét közbeiktatásával 2 órán át forraljuk. A reakcióelegy feldolgozását az 1. példa szerint végezve a bepárlási maradékként nyert 5 g nyers terméket 150 g szilikagélén etilacetát—hexán 2 : 1 arányú elegyével kromatografáljuk. Így 3,4 g (92,5%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,5 etilacetáttal futtatva.

IR (film): 3350 (OH), 2290 ($C=N$), 1750 cm^{-1} ($C=O$).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 5,5—5,6 (m, 2H, $-CH=CH-$), 4—4,6 ppm (4H, $CH-O$, 2H $COOCH_2-CH_3$), 3,6 ppm (1H, $NC-CH-COOEt$).

3. példa

$3\alpha, \beta$ -(1'-Etoxi-karbonil-2'-oxo-propil)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktán

2,7 g (10 mmol) $3\alpha, \beta$ -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktánt és 2,6 g (20 mmol) acetecetsav-etil-észtert feloldunk 20 ml vízmentes benzolban, majd 0,8 ml 1. példa szerinti piperidinium-acetát katalizátor oldat hozzáadása után a reakcióelegyet vízleválasztó feltét közbeiktatásával 3 órán át forraljuk.

A reakcióelegy feldolgozását az 1. példa szerint végezve a bepárlási maradékként nyert nyers terméket 150 g szilikagélén etilacetáttal kromatografálva 3,25 g (85%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,55 etilacetát—metanol 10 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 3350 (OH), 1740, 1720 cm^{-1} ($C=O$).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 5,5—5,6 (m, 2H, $-CH=CH-$), 4—4,6 (4H, $CH-O$, 2H $COOCH_2-CH_3$), 2,1 ppm (s, 3H, $O=C-CH_3$).

4. példa

$3\alpha, \beta$ -(1',1'-Bisz(etoxi-karbonil)-metil)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktán

5

2,7 g (10 mmol) $3\alpha, \beta$ -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktánt feloldunk enyhe melegítés közben 8 g (50 mmol) malonsavdiethyl-észterben, a színtelen oldathoz szobahőfokra történő hűtés után hozzáadunk 11 ml (11 mmol) piperidint, majd a reakcióelegyet 24 órán át szobahőfokon állni hagyjuk. A reakció teljes végbemenetele után (vékonyrétegkromatográfiás követés) a reakcióelegyet feldolgozás nélkül 300 g szilikagélén etilacetáttal kromatografáljuk, a reakcióterméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert ledesztilláljuk.

Így 3,3 g (80%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,57 etilacetáttal futtatva.

IR (film): 3300 (OH), 1740—1750 cm^{-1} ($C=O$).

NMR ($CDCl_3$): 5,5—5,6 (m, 2H $-CH=CH-$), 4—4,6 ppm (4H, $CH-O$, 4H $COOCH_2$).

5. példa

$3\alpha, \beta$ -(1'-Acetil-2'-oxo-propil)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktán

30

270 mg (1 mmol) $3\alpha, \beta$ -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktánt enyhe melegítés közben feloldunk 2 g (20 mmol) acetil-acetonban, szobahőfokra történő hűtés után hozzáadunk 0,11 ml (1,1 mmol) piperidint és a reakcióelegyet 10 órán át szobahőfokon kevertetjük.

35

A reakció lejárásodása után a reakcióelegyet feldolgozás nélkül 40 g szilikagélén etilacetáttal kromatografáljuk, a reakcióterméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert ledesztilláljuk.

Így 282 mg (80%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,7 etilacetát—metanol 10 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 3350, 1720, 1700 cm^{-1} ($C=O$).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 5,5—5,6 (m, 2H, $-CH=CH-$), 4—4,6 ppm (4H, $CH-O$), 2,2—2,3 ppm (6H, ss, $O=C-CH_3$).

50

6. példa

$3\alpha, \beta$ -Nitro-metil-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktán

55

2,0 g (7,4 mmol) $3\alpha, \beta$ -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyklo[3,3,0]oktánt feloldunk 20 ml nitro-metánban, hozzáadunk 0,5 ml (5,1 mmol) piperidint és a reakcióelegyet 12 órán át szobahőfokon kevertetjük. 100 ml etilacetáttal történő hígítás után a szerves oldatot 2×30 ml nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal, 20 ml vízzel, majd 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. A maradék nyers terméket 80 g szilikagélén etilacetáttal kroma-

65

tografáljuk. Így 2,0 g (86,3%) cím szerinti vegyületet nyerünk enyhén sárga olaj formájában.

R_f : 0,48 etilacetát—aceton 10:1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 1560 cm^{-1} (NO_2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5,4—5,5 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 4,5 ppm (m, 2H, CH_2-NO_2).

7. példa

3 α , β -Nitro-metil-6 β -(—3R—acetoxi-okt-1E-enil)-7 α -acetoxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán

168 mg (0,47 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3R-acetoxi-okt-1E-enil)-7 α -acetoxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 1,7 ml nitrometánban és 50 μl (0,5 mmol) piperidin hozzáadása után a reakcióelegyet 10 órán át kevertetjük szobahőfokon. 20 ml etilacetáttal történő hígítás után a szerves részt 5 ml nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal, 5 ml vízzel, majd 5 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószeret ledesztilláljuk. A maradékként nyert nyers terméket 15 g szilikagélen hexán—etilacetát 2:1 arányú elegyével kromatografáljuk.

Így 160 mg (90%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,27 hexán—etilacetát 2:1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 1560 (NO_2), 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

8. példa

5-Nitro-PGI₁-metil-észter

270 mg (1 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 2,7 ml (17 mmol) 5-nitro-valeriánsav-metil-észterben, hozzáadunk 0,2 ml (2 mmol) piperidint és a reakcióelegyet 72 órán át 60°C -on kevertetjük.

A reakcióelegyet 40 ml etilacetáttal hígítjuk, $2 \times 10\text{ ml}$ telített nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített, vizes sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószeret ledesztilláljuk. A bepárlási maradékként nyert nyers terméket 40 g szilikagélen etilacetáttal kromatografáljuk, így 358 mg (86,2%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában. $[\alpha]_{25}^D = 13,8^\circ$ ($c=1$; etanol).

R_f : 0,41 etilacetát—aceton 10:1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 1560 (NO_2), 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5,5—5,6 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3,67 (s, 3H, COOCH_3), 3,6—4,6 (4H, $\text{CH}-\text{O}$, 1H, $\text{CH}-\text{NO}_2$).

9. példa

5-Feniltio-4-oxo-PGI₁-metil-észter

920 mg (3,4 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt, 1,64 g (6,88 mmol) 5-feniltio-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert, 5 ml benzolt és 7 ml 0,5 molos benzolos piperidinium-

-acetát-oldatot tartalmazó reakcióelegyet vízvélálasztó feltét alkalmazása mellett forraljuk 60 órán át. A reakció végbemenetele után (vékonyrétegekromatográfiás követés) az elegyhez 100 ml etilacetátot adunk, $2 \times 10\text{ ml}$ vízzel, 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószeret ledesztilláljuk. A nyers terméket 30 g szilikagélen 1,5 bar túlnyomás mellett etilacetát eluenssel kromatografáljuk.

Így 1,4 g (84%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,46 etilacetát—aceton 1:1 arányú eleggyel futtatva.

IR (film): 1750 , 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,4—7,6 (3H, m, aromás), 7,0—7,2 (2H, m, aromás), 5,6—5,7 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3,4—4,6 (7H, 2H cserélhető D_2O -val), 3,45 ppm (3H, s, COOCH_3).

10. példa

5-p-Tolil-szulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter

500 mg (1,85 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán 20 ml benzolos szuszpenziójához 1,31 g (4,88 mmol) 5-p-tolil-szulfonil-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert adunk, majd 1,5 ml 0,5 molos benzolos piperidinium-acetát-oldat hozzáadása után a reakcióelegyet vízvélálasztó feltét alkalmazása mellett 36 órán át forraljuk. A reakcióelegyet 50 ml etilacetáttal hígítjuk, sorrendben $2 \times 10\text{ ml}$ vízzel, 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószeret ledesztilláljuk.

A nyers terméket 25 g szilikagélen 1,5 bar túlnyomás mellett etilacetáttal kromatografáljuk. Így 886 mg (89,3%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,43 etilacetát—aceton 1:1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 1720 , 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,1—7,4 (4H, aromás, 3,5—4,5 (5H, m), 3,67 (3H, s, COOCH_3), 2,47 ppm (3H, s).

11. példa

5-Feniltio-16,16-dimetil-4-oxo-PGI₁-metil-észter

1,2 g (4 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-4,4-dimetil-okt-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán, 20 ml toluolos oldathoz 2,86 g (12 mmol) 5-feniltio-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert és 10 ml 0,5 molos benzolos piperidinium-acetát-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 20 órán át vízvélálasztó feltét közbeiktatásával forraljuk. A reakcióelegyet 100 ml etilacetáttal hígítjuk, az oldatot $2 \times 10\text{ ml}$ vízzel, 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószeret ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen etilacetáttal kromatografáljuk. Így 1,66 g (80%) cím szerinti vegyületet nyerünk enyhén sárga olaj formájában.

R_f : 0,52 etilacetáttal futtatva.

IR (film): 1745, 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4–7,6 (3H, m), 7,0–7,2 (1H, m), 5,5–5,6 (2H, m), 3,57 ppm (3H, s).

12. példa

5-p-Tolil-szulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter-11,15-diacetát

1 g (1,86 mmol) 5-p-tolil-szulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter (10. példa cím szerinti vegyülete) 30 ml-es benzololdathoz 3 ml piridint és 0,53 ml (5,6 mmol) ecetsavhidridet adunk. A reakció szobahőmérsékleten 12 óra belül lejártszódik. Ezután a reakcióelegyhez 20 ml etert adunk, és 10 percig kevertetjük, majd 150 ml éter hozzáadása után a szerves fázist 5 ml 5 N-savval, 20 ml N-savval, 20 ml vízzel, 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 2 × 20 ml vízzel, végül 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Övid oszlopkromatográfia segítségével elucentként etilacetát–hexán 1 : 1 arányú elegyet használva 1,02 g (8%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,31 hexán–etilacetát 1 : 1 arányú eleggyel futtatva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,52 (2H, m), 5,15 (1H, m), 0–4,9 (4H, m), 3,65 (3H, s), 1,9–2,05 ppm (3H, s; 1, s).

13. példa

5-Feniltio-4-oxo-valeriánsav-metil-észter

100 ml 1 molos metanolos nátrium-tio-fenolat oldatához 40 perc alatt 22 g (0,1 mol) 5-bróm-4-oxo-valerián-sav-metil-észtert adunk, majd a reakcióelegyet 2 óra át obahőfokon kevertetjük. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 200 ml etil-acetátot adunk, 30 ml vízzel, 30 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 30 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Oszlopkromatográfiával (hexán–etilacetát 4 : 1) 1 g (85%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában. Fp.: 128–130 °C (26,6 Pa).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,2 (5H, m), 3,68 (2H, s), 3,56 (1H, s), 2,3–3,1 ppm (4H, m).

14. példa

5-Nitro-PGI₁-dinátriumsó

116,15 mg (0,28 mmol) 5-nitro-PGI₁-metil-észtert (10. példa cím szerinti vegyülete) feloldunk 1 ml metanolban, és 0,45 ml (1,12 mmol) 2,5 N nátrium-metoxid hozzáadása után 2 óra át szobahőfokon kevertetjük. Ezután 10 μl (0,56 mmol) vizet adunk az oldathoz és obahőfokon kevertetjük 12 óra át. A reakcióelegyhez 10 ml acetonitrilt adunk kis részletekben, a kivált sárga istályos anyagot leszűrjük és szobahőfokon szárítjuk. 120 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárgásbarna istályos anyag formájában. Op.: > 200 °C bomlik.

IR (KCl): 3450 cm^{-1} OH; 1580, 1430 cm^{-1} COO^- ; 965 cm^{-1} , $-\text{CH}=\text{CH}-$.

^1H NMR (D_2O): δ 5,6 ppm 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 3,5–5 ppm 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, 0,9 ppm 3H, $-\text{CH}_3$, 1–3 ppm 20 H—.

15. példa

13,14-Didehidro-5-nitro-PGI₁-metil-észter

268 mg (1 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-okt-11-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 5 ml benzolban, hozzáadunk 85 mg (1 mmol) piperidint és 10 mg (0,17 mmol) ecetsavat, valamint 1,61 g (10 mmol) 5-nitro-valeriánsav-metil-észtert. A reakcióelegyet 48 óra át 60 °C-on keverjük. A továbbiakban a 8. példa szerint járunk el. A nyers terméket 40 g szilikagélén etilacetát–hexán 2 : 1 arányú eleggyel kromatografálva 309 mg (75%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,54 etilacetáttal futtatva.

IR (film): 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1560 cm^{-1} (NO_2).

^1H NMR (CDCl_3): 4–4,6 (m, 5H, $-\text{CH}-\text{O}-$), $\text{CH}-\text{NO}_2$, 3,68 (s, 3H, COOCH_3).

16. példa

15-Epi-5-nitro-PGI₁-benzil-észter

2,7 g (10 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3R-hidroxi-okt-11-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 40 ml benzolban, hozzáadunk 850 mg (10 mmol) piperidint, 120 mg (2 mmol) ecetsavat és 11,2 g (50 mmol) 5-nitro-valeriánsav-benzil-észtert. A továbbiakban a 8. példa szerint járunk el. A nyers terméket 300 g szilikagélén etilacetát–hexán 4 : 1 arányú eleggyel kromatografálva 3,47 g (72%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,28 etilacetáttal futtatva.

IR (film): 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1560 cm^{-1} (NO_2).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4 (s, 5H, aromás), 5,56 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 5,15 (s, 2H, CO_2-CH_2-), 3,7–4,6 (m, 5H).

17. példa

16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metil-észter

610 mg (2 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(1S-hidroxi-4-fenoxi-but-11-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 10 ml benzolban, hozzáadunk 170 mg (2 mmol) piperidint, 20 mg (0,34 mmol) ecetsavat és 3,2 g (20 mmol) 5-nitro-valeriánsav-metil-észtert. A reakcióelegyet 48 óra át 60 °C-on keverjük. A továbbiakban a 8. példa szerint járunk el. A nyers terméket 70 g szilikagélén etilacetát–hexán 4 : 1 arányú eleggyel kromatografálva 718 mg (80%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,47 etilacetát–aceton 10 : 1 arányú eleggyel futtatva.

IR (film): 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1562 cm^{-1} (NO_2).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4–7,1 (m, 5H, aromás), 5,5–5,6 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3,7–4,8 (m, 7H), 3,68 (s, 3H, COOCH_3).

18. példa

2-Dezkarboxi-2-hidroxi-20-etil-5-nitro-PGI₁

300 mg (1 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-dec-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 5 ml benzolban, hozzáadunk 85 mg (1 mmol) piperidint és 10 mg (0,17 mmol) ecetsavat, valamint 1,33 g (10 mmol) 5-nitro-pentanolt. A reakcióelegyet 48 órán át 60 °C-on keverjük. A továbbiakban a 8. példa szerint járunk el. A nyers terméket etilacetát—aceton 10 : 1 arányú elegyével kromatografálva 318 mg (82%) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában. R_f : 0,45 etilacetát—aceton 3 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (film): 3450 (OH), 1560 cm⁻¹ (NO₂).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5,5—5,6 (m, 2H, —CH=CH), 3,7—4,8 (m, 7H), 0,91 (t, 3H, CH₃).

19. példa

5-Nitro-PGI₁-nátriumsó

978 mg (2,37 mmol) 5-nitro-PGI₁-metil-észtert feloldunk 7,1 ml (7,1 mmol) 1 N nátrium-hidroxid és 7 ml metanol elegyében, és a reakcióelegyet 24 órán át kevertetjük szobahőfokon. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradék vizes oldathoz 20 ml acetonnitrilt adunk, a kristályosan kiváló terméket szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban, kalcium-klorid fölött szárítjuk. Így 1,05 g (100%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

R_f : 0,26 benzol—dioxán—ecetsav 20 : 10 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (KBr): 3450, 1500, 1440, 1330, 1170, 1050, 890, 830 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO—d₆): δ 5,5 (m, 2H, —CH=CH), 3,9—4,8 (m, 4H, —O—CH).

20. példa

13,14-Didehidro-5-nitro-PGI₁-nátriumsó

88 mg (0,216 mmol) 13,14-didehidro-5-nitro-PGI₁-metil-észtert feloldunk 0,7 ml metanolban majd hozzáadunk 0,64 ml (0,64 mmol) 1 N nátrium-hidroxid-oldatot. A továbbiakban a 19. példa szerint járunk el. Így 95 mg (100%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

R_f : 0,38 benzol—dioxán—ecetsav 20 : 10 : 1 arányú elegyével futtatva.

IR (KBr): 3450, 2250, 1435, 1320, 1145, 900 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO—d₆): 3,7—4,8 (m, 4H), 0,93 (t, 3H, —CH₃).

A fenti példák alapján a megfelelő II és III általános képletű vegyületekből kiindulva az alábbi I általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

5-feniltio-13,14-didehidro-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,56 (etilacetát—aceton 1 : 1)

5-feniltio-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,53 (etilacetát—aceton 1 : 1)

5-feniltio-16-(m-trifluormetil-fenoxi)-17,18,19,20-tetra-

nor-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,4 (etilacetát—aceton 3 : 1)

5-feniltio-16-(m-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,29 (etilacetát)

5-feniltio-13,14-didehidro-20-etil-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,58 (etilacetát—aceton 1 : 1)

2,5-biszfeniltio-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,4 (etilacetát—aceton 1 : 1)

2,5-biszfeniltio-13,14-didehidro-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,49 (etilacetát—aceton 1 : 1)

Továbbá a fenti vegyületekből hidrolízissel előállított sók és savak.

15 16-(m-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,5 (etilacetát)

16-(m-trifluormetil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metilészter

20 R_f : 0,54 (aceton—hexán 1 : 1)

2-feniltio-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,48 (etilacetát—aceton 10 : 1)

2-feniltio-13,14-didehidro-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,55 (etilacetát—aceton 10 : 1)

25 2-feniltio-13,14-didehidro-20-etil-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,41 (etilacetát)

2-feniltio-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metilészter

30 R_f : 0,40 (etilacetát)

2-feniltio-16-(m-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,39 (etilacetát—aceton 4 : 1)

2-feniltio-16-(m-trifluormetil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro-PGI₁-metilészter

35 R_f : 0,38 (etilacetát)

5-nitro- Δ^2 -PGI₁-metilészter

R_f : 0,33 (etilacetát)

5-nitro-13,14-didehidro- Δ^2 -PGI₁-metilészter

40 R_f : 0,39 (etilacetát)

5-nitro-13,14-didehidro-20-etil- Δ^2 -PGI₁-metilészter

R_f : 0,42 (etilacetát)

5-nitro-15-epi- Δ^2 -PGI₁-metilészter

R_f : 0,40 (etilacetát—aceton 3 : 1)

45 16-(m-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro- Δ^2 -PGI₁-metilészter

R_f : 0,33 (etilacetát—aceton 4 : 1)

16-(m-trifluormetil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-nitro- Δ^2 -PGI₁-metilészter

50 R_f : 0,36 (etilacetát)

5-metiltio-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,38 (etilacetát—aceton 3 : 1)

5-metilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metilészter

R_f : 0,55 (etilacetát—aceton 1 : 1)

55 5-nitro-PGI₁-fenilészter

R_f : 0,28 és 0,32 (etilacetát)

3 α , β -dicianometil-6 β -(3S-hidroxi-okt-1-transz-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán

R_f : 0,52 (etilacetát)

60 13,14-dihidro-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,29 és 0,33 (etilacetát)

15-metil-5-nitro-PGI₁-metilészter

R_f : 0,46 és 0,50 (etilacetát—aceton 3 : 1)

5-nitro-PGI₁-metilészter-11,15-bisz-terc-butil-dimetil-szilil-éter

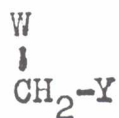
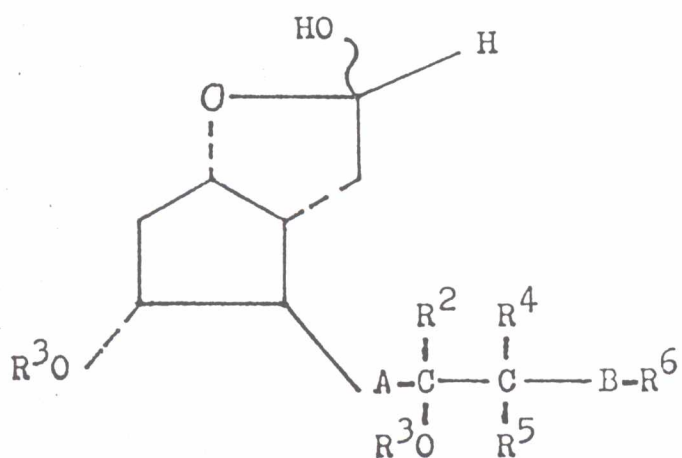
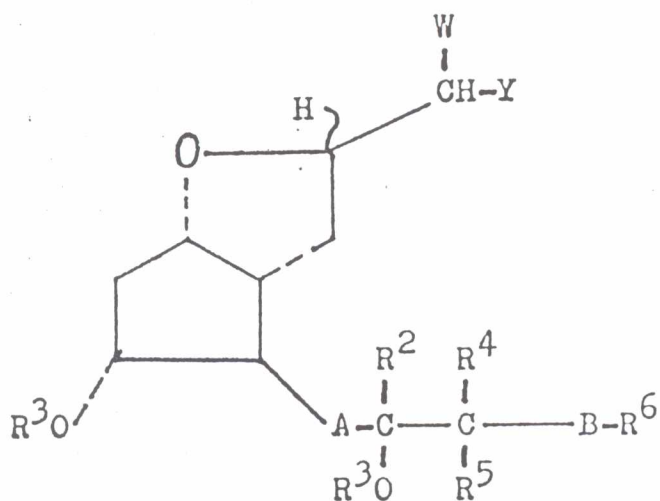
65

R_f : 0,11 és 0,16 (n-hexán—etilacetát 10 : 1)
 3 α , β -(1-nitro-etil)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1-transz-enil)-7 α -
 -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán
 R_f : 0,38 (etilacetát)
 3 α , β -(1-nitro-propil)-6 β -(3R-hidroxi-okt-1-transz-enil)-
 -7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktán
 R_f : 0,40 (etilacetát)
 5-metiltio-4-oxo-PGI₁-amid
 R_f : 0,18 (etilacetát—aceton 1 : 1)
 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-metilamid
 R_f : 0,34 (etilacetát—aceton 1 : 1)
 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-diethylamid
 R_f : 0,52 (etilacetát—aceton 1 : 1)
 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-ciklopentilészter
 R_f : 0,38 (etilacetát—n-hexán 4 : 1)
 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-ciklooktilészter
 R_f : 0,52 (etilacetát—aceton 2 : 1)
 2-feniltio-4-oxo-PGI₁-benzilészter
 R_f : 0,45 (etilacetát)
 20-metil-5-feniltio-4-oxo-PGI₁-fenilészter
 R_f : 0,39 (etilacetát—n-hexán 6 : 1)
 3,3-dimetil-5-feniltio-4-oxo-PGI₁-benzilészter
 R_f : 0,46 (etilacetát—aceton 2 : 1)
 5-nitro-PGI₁-butilészter
 R_f : 0,34 és 0,38 (etilacetát).
 A leírásban szereplő R_f értékeket Merck Kieszelgel
 60 F₂₅₄ jelű lapokon határoztuk meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás biológiailag aktív új, optikailag aktív és
 racém I általános képletű 5-szubsztituált-PGI₁-szárma-
 zékok, valamint farmakológiailag elfogadható kationok-
 kal képzett sói — ahol
 W —COOR, —CN, —NO₂, 1—4 szénatomos alkanoil-,
 1—4 szénatomos alkiltio-, feniltio-, 1—4 szénatomos
 alkilsulfonil-, adott esetben 1—4 szénatomos alkil-
 csoporttal szubsztituált fenilsulfonilcsoport,
 R 1—4 szénatomos alkilcsoport,
 Y —COOR, —COR, —CN vagy egy
 —C—X—Q általános képletű csoport, ahol R jelen-
 ||
 Z
 tése a fenti, és W nitrocsoporthoz tartozó Y hid-
 rogénatomot is jelenthet,
 Z oxigénatom, vagy W nitrocsoporthoz tartozó
 két hidrogénatom,
 X —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —C(CH₃)₂—CH₂—
 vagy —CH₂—CH—S—fenil képletű csoport
 |
 Q —COOM, —COOR¹, —CH₂—OH vagy —CO—L¹
 általános képletű csoport,
 R¹ hidrogénatom, 1—6 szénatomos alkil-, 5—8 szén-
 atomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
 M gyógyászati lag elfogadható kation,
 L¹ —NH₂, —NHR vagy —N(R)₂ általános képletű
 csoport,
 A transz —CH=CH—, —C≡C— vagy
 —CH₂—CH₂— képletű csoport,

R² α - vagy β -térállású hidrogénatom, metil- vagy etil-
 csoport,
 R³ hidrogénatom, vagy egy 1—4 szénatomos alkanoil-
 vagy egy tri(1—4 szénatomos)alkilszilil-csoport,
 5 R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4
 szénatomos alkilcsoport,
 B metilénecsoporthoz tartozó oxigénatom,
 R⁶ B metilénecsoporthoz tartozó oxigénatom esetén egy 1—6 szénato-
 mos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
 10 vagy B oxigénatom jelentése esetén egy adott esetben
 halogénatommal vagy trihalogénmetil-csoporttal
 szubsztituált fenilcsoport —
 előállítására, azzal jellemezve, hogy egy II általános
 képletű biciklusos hemiacetált — ahol R², R³, R⁴, R⁵,
 15 R⁶, A és B jelentése a fenti — nitrogénbázis katalizátor
 — és adott esetben oldószer — jelenlétében egy III álta-
 lános képletű aktív metilén-származékkal — ahol W és
 Y jelentése a fenti — reagáltatunk,
 majd a kapott I általános képletű 5-szubsztituált-
 20 -PGI₁-származékokat kívánt esetben elszappanosítás-
 sal, sóképzéssel, acilezéssel valamely megfelelő, ugyan-
 csak az I általános képlet fogalmi körébe tartozó ve-
 gyülettel alakítjuk. (Elsőbbsége: 1981. IV. 14.)
 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási mód-
 ja, azzal jellemezve, hogy a reakciót külön oldószer al-
 25 kalmazása nélkül, oldószerként a III általános képletű
 aktív metilén-származék — ahol W és Y jelentése az
 1. igénypontban megadott — feleslegében hajtjuk végre.
 (Elsőbbsége: 1981. IV. 14.)
 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási mód-
 ja, azzal jellemezve, hogy a reakcióban oldószerként
 30 aromás szénhidrogéneket, előnyösen benzolt alkalmazunk.
 (Elsőbbsége: 1981. IV. 14.)
 4. Az 1. 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás
 35 foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy katalizátor-
 ként piperidinium-acetátot alkalmazunk. (Elsőbbsége:
 1981. IV. 14.)
 5. Az 1. 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás
 foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy katalizátor-
 40 ként piperidint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1981. IV. 14.)
 6. Az 1—5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás
 foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót
 25 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.
 (Elsőbbsége: 1981. IV. 14.)
 7. Eljárás az 5-nitro-PGI₁-dinátrium-só előállítására,
 45 azzal jellemezve, hogy az 1—6. igénypontok bármelyike
 szerint kapott 5-nitro-PGI₁-et metanolos közegben
 nátrium-metoxiddal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1981.
 V. 25.)
 8. Eljárás értágító, vérlemezkeaggregáció gátló, bron-
 chus tágító, gyomorsav szekréció gátló hatású gyógyá-
 50 szati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy
 egy vagy több, az 1—7. igénypontok bármelyike szerint
 kapott I általános képletű 5-szubsztituált-PGI₁-szárma-
 55 zékokat — ahol W, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és B jelentése
 az 1. igénypontban megadott — a gyógyászati készit-
 mények előállításánál szokásosan alkalmazott töltő,
 hígító és formulázási segédanyagok felhasználásával
 gyógyászati készítménnyé készítünk ki. (Elsőbbsége:
 60 1981. IV. 14.)



2.3.1.2.
Ref. 22.a.

SYNTHESIS OF STABLE PROSTACYCLIN ANALOGUES¹

G. Galambos^x, V. Simonidesz, J. Ivenics, K. Horváth, G. Kovács

CHINQIN Pharmaceutical and Chemical Works Ltd.,

H-1325 Budapest, P.O.Box 110, Hungary

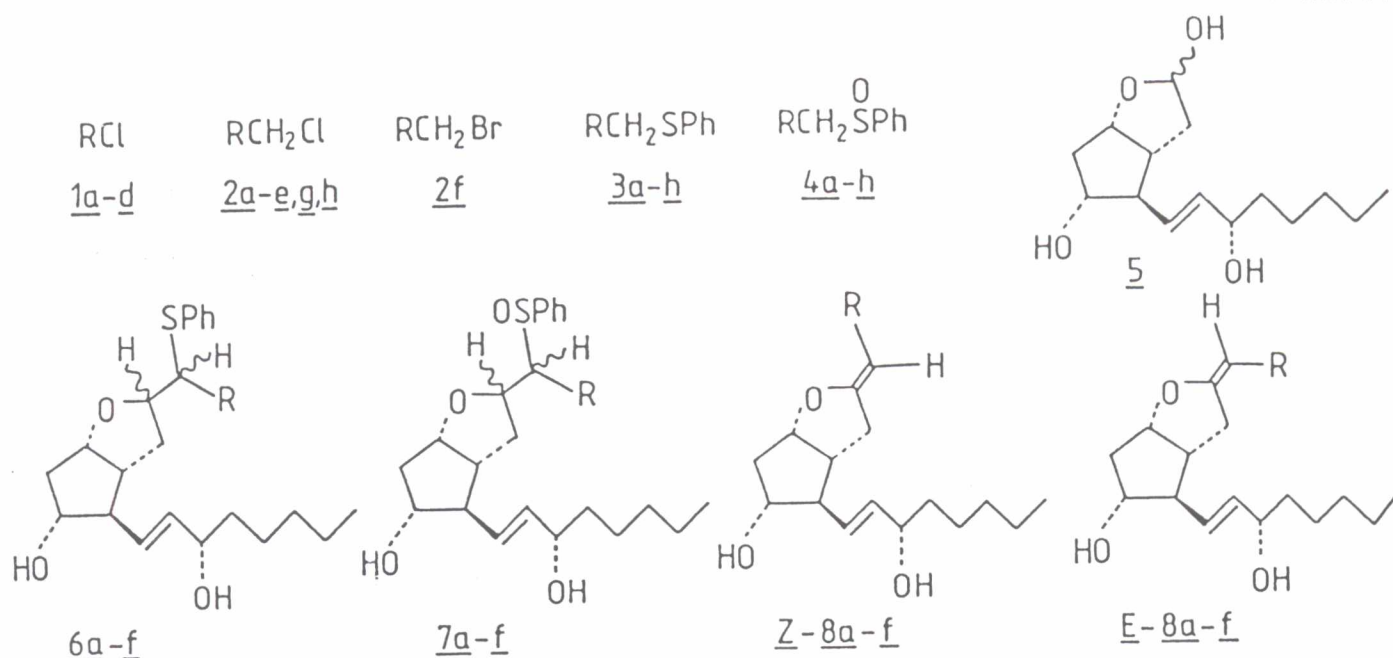
Abstract: The synthesis of novel, stable PGI₂ analogues, 4-oxoprostacyclin methyl ester /Ba/ and its congeners is described here; the key step of the procedure is a Knoevenagel condensation between hemiacetal 5 and the sulfides 3 or sulfoxides 4.

Since the discovery, identification and first syntheses of prostacyclin² /PGI₂/ great efforts have been made to prepare its chemically and biologically more stable analogues. Two approaches have been published for the chemical stabilisation. One is the substitution of the enol ether functionality with isosterical groups /e.g. carbaprostacyclin³/, the other is the insertion of an electron-withdrawing group into the vicinity of the enol ether moiety. This latter way was taken by our research group synthesizing 7-oxo-PGI₂, which exhibits promising pharmacological activity⁴. Along this line the synthesis of 4-oxo-PGI₂ was also sought, however no successful approach has been published so far.

The key step of our procedure is the Knoevenagel condensation⁵ between the hemiacetal 5 and sulfides 3 or sulfoxides 4. As we recently published⁶ this type of carbon-carbon bond formation provides an extremely simple access to a number of 5-substituted and 4,5-disubstituted PGI₁ derivatives. The phenylsulfenyl moiety in 6 can be transformed to double bond by the well-known oxidation-elimination sequence⁷. The Knoevenagel condensation of sulfoxides 4 leads directly, without isolation of 7 to the desired PGI₂ analogues /N/.

Sulfide condensating agents /3/ were prepared from the corresponding chlorides /2a-e, g,h/ or bromide /2f/, with sodium thiophenoxide in methanol in yields given in Table 1. Not available chlorides /2a-d/ were synthesized from the acid chlorides /1a-d/ by Arndt-Eistert transformation⁸. Oxidation of 3 with m-chloroperbenzoic acid furnished the corresponding sulfoxides /4/ in good yields.

The Knoevenagel condensation of hemiacetal 5 with sulfides 3a-f led to 6a-f in good yields /0.5-1.0 g/ml of benzene, 3-5 eq. 3, 0.5-1.0 eq. piperidine, 0.5-2.0 eq. acetic acid, reflux, continuous removal of water, 30-40 hr/. Sulfides 3g,h however, gave no reaction even at higher temperatures and with prolonged reaction times. Oxidation of 6a-f with mCPBA to sulfoxides 7a-f and then thermal elimination in DMF at 130-135°C furnished 8a-f as an easily separable mixture of E and Z isomers /Table 1/.



Condensations of 5 with sulfoxides 4a-f provided 8a-f in acceptable yields, but the purification of the reaction mixtures was extremely tedious /100-300 mg/ml of xylene, 3-5 eq. 4, 1.0 eq. piperidine, reflux, continuous removal of water, 3-4 hr/. Similarly to the sulfides, in the reaction of 4g,h no transformation could be detected. This inertness of esters 3g,4g and nitriles 3h,4h can be attributed to their weaker acidities.

Table 1^a

R	<u>3</u> ^b	<u>4</u> ^b	<u>6</u> ^{b,h}	<u>7</u> ^{b,h}	<u>8</u> ^c / E/Z /	<u>8</u> ^{d,e}
a. C/O/-/CH ₂ /2 CO ₂ Me	90 ^f	93	90	85	50/2.7:1/	33
b. C/O/-/CH ₂ /4 CH ₃	89 ^f	95	87	93	63/5:1/	33
c. C/O/-/CH ₂ /3 CO ₂ Me	85 ^f	88	78	95	56/3:1/	35
d. C/O/-/CH ₂ /4 CO ₂ Et	90 ^f	90	85	87	52/2.5:1/	28
e. C/O/-CH ₃	93	83	81	85	43/4:1/	32
f. C/O/-Ph	83	88	84	91	41 ^g	30
g. CO ₂ Me	91	87	0	-	-	0
h. CN	95	79	0	-	-	0

a/ not optimized isolated yields; b/ all compounds were identified by UV, IR, ¹H NMR spectroscopy; c/ thermolysis of 7; d/ condensation with 4; e/ the E/Z ratio is similar to that in the previous column; f/ overall yield from 1 by Arndt-Eistert synthesis; g/ only one, presumably the E isomer was isolated; h/ mixture of isomers.

Table 2

Compound	R_f^a /eluent/	mp. ^b /°C/	UV ^c		IR ^d /cm ⁻¹ /	¹ H NMR ^e	MS	
			λ_{max}	log ϵ			base peak	M ⁺ %
<u>a</u>	<u>Z</u>	0.28 /3Et-1A/	-	261 4.264	1640, 1740 ^f	5.22	293	3
	<u>E</u>	0.35 /3Et-1A/	90-92	265 4.303	1607, 1673, 1710, 1745 ^g 1590, 1672, 1735 ^h	5.92		
<u>b</u>	<u>Z</u>	0.15 /Et/	-	260 4.190	-	5.30	-	-
	<u>E</u>	0.24 /Et/	-	265 4.225	-	6.05		
<u>c</u>	<u>Z</u>	0.18 /1H-1A/	-	262 4.198	1635, 1737 ^f	5.23	293	4
	<u>E</u>	0.29 /1H-1A/	70-75	266 4.210	1610, 1680, 1730 ^g	5.95		
<u>d</u>	<u>Z</u>	0.26 /1H-1A/	-	261 4.180	-	5.27	293	3
	<u>E</u>	0.39 /1H-1A/	-	266 4.305	-	5.98		
<u>e</u>	<u>Z</u>	0.16 /6Et-1A/	-	262 4.292	1635, 1675 ^f	5.25	85	7
	<u>E</u>	0.31 /6Et-1A/	-	267 4.413	1590, 1670 ^f	5.92		
<u>f</u>		0.33 /3Et-1A/	101-103	254 4.109 292 4.292	1590, 1650 ^g	6.73	105	5

a/ Et: ethyl acetate, H: hexane, A: acetone; b/ not corrected; c/ in EtOH, λ_{max} in nm; d/ ν_{oxo} , ν_{ester} , $\nu_{enol\ ether}$; e/ in C₆D₆, δ /ppm/, C=CH-CO; f/ film; g/ KBr; h/ in DMSO; i/ for ¹³C NMR data of isomers see ref.10.

The stereochemistry of the 4-oxoprostacyclin analogues /8a-f/ generally can be unambiguously assigned by spectroscopic means /Table 2/. The most significant difference appear in the ¹H NMR spectra of the two isomers. The very characteristic C5-H exhibits ca. 0.7 ppm upfield shift in Z-8. This difference is analogous to that observed in the GI₂ isomers⁹. The UV spectra show little, but characteristic difference in λ_{max} : there is a hypsochromic shift of ca. 5 nm in the Z isomers. No difference could be detected in the MS spectra. This can be rationalised by the fast isomerisation of the double bond prior to fragmentation¹¹. In the case of 8f, when only one isomer was isolated, the TLC behaviour of the compound renders likely its E configuration.

Our experiments have revealed that these compounds are rather sensitive to bases. Depending upon the reaction conditions isomerisation and decomposition occur. The mildest method to equilibrate the enon system is the treatment of the material with excess DBN or DBU /the reaction was performed with 8a-d/. According to TLC and PMR analysis the equilibrium lies far on the side of the E isomers />90%.

Preliminary results reveal, that the pharmacological potency of both isomers of 4-oxo-prostacyclin methyl ester is lower than that of PGI₂ methyl ester. In ADP induced

aggregation of rabbit PRP the ID_{50} values of Z-8a and E-8a were higher of 4×10^2 and 9×10^4 , respectively, than that of the reference compound. The other analogues showed even weaker pharmacological activities¹².

References and Notes

1. Part of this paper was presented at the Vth. International Conference on Prostaglandins, Florence, 1982.
2. K.C. Nicolau, G.P. Gasic, W.E. Barnette, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, 293; M.P.L. Caton, *Tetrahedron*, 1979, 35, 2705; J.R. Vane, S. Bergström, Eds., *Prostacyclin*, Raven Press, New York, 1979.
3. W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 1046, and references cited therein.
4. G. Kovács, V. Simonidesz, I. Tömösközi, P. Körmöczy, I. Székely, Á. Papp-Behr, I. Stadler, L. Szekeres, Gy. Papp, *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 505; I. Tömösközi, K. Kánai, P. Györy, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 1091.
5. G. Jones, *Org. Reactions*, 1967, 15, 204; H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W.A. Benjamin Inc., Menlo Park California, 1972.
6. J. Ivanics, V. Simonidesz, G. Galambos, P. Körmöczy, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.*, accepted for publication.
7. For example: B.M. Trost, *Chem. Rev.*, 1978, 78, 363; B.M. Trost, *Accts. Chem. Res.*, 1978, 11, 453.
8. W.E. Bachmann, W.S. Strune, *Org. Reactions*, 1942, 1, 38.
9. R.A. Johnson, F.H. Lincoln, E.G. Nidy, W.P. Schneider, J.L. Thompson, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7690.
10. ¹³C NMR /acetone-d₆/ δ /ppm/: Z-8a: 195.7/C-4/, 173.4/C-1/, 171.3/C-6/, 136.5/C-14/, 129.8/C-13/, 100.0/C-5/, 89.8/C-9/, 76.9/C-15/, 71.9/C-11/, 54.8/C-12/, 50.8/OCH₃/, 43.6/C-3/, 40.5/C-10/, 37.5/C-16/, 37.2/C-8/, 37.0/C-7/, 31.7/C-2/, 27.9/C-18/, 25.1/C-17/, 22.4/C-19/, 13.5/C-20/; E-8a: 196.7/C-4/, 176.7/C-6/, 173.5/C-1/, 136.7/C-14/, 130.1/C-13/, 98.0/C-5/, 86.8/C-9/, 77.3/C-15/, 72.3/C-11/, 55.9/C-12/, 51.2/OCH₃/, 44.8/C-3/, 40.6/C-10/, 38.0/C-16, C-8/, 37.0/C-7/, 32.2/C-2/, 28.3/C-18/, 25.5/C-17/, 22.9/C-19/, 13.9/C-20/.
11. Dr. Gy. Horváth, personal communication.
12. We are grateful to Drs. L. Pusztai, and J. Hollós for recording the UV, IR and MS spectra and for the help in the interpretation. Antiaggregatory tests were made in Dr. I. Stadler's laboratory. Mrs. M. Szebeni's valuable technical assistance is acknowledged here.

Received in UK 6 January 1983)

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

184949

A bejelentés napja: (22) 1981. IV. 14.

(21) (966/81)

Közzététel napja: (41) (42) 83.09.28

Megjelent: (45) 1987. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃
C 07 D 307/935
C 07 C 177/00

Feltalálók: (72)

Galampos Géza vegyészmérnök, 20%, Bp., dr. Simonidesz Vilmos vegyész, 20%, Bp., dr. Székely István vegyész, 20%, Dunakeszi, Ivanics József vegyész, 12%, Bp., Kékesi Krisztina vegyész, 10%, Bp., dr. Kovács Gábor vegyész, 6%, Bp., dr. Stadler István biokémikus, 4%, Bp., dr. Körmöczy Péter állatorvos, 4%, Bp., dr. Horváth Károly vegyész, 4%, Budapest

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt., Budapest

(54) Eljárás 4-oxo-PGI₂ és analogonjai előállítására

1

2

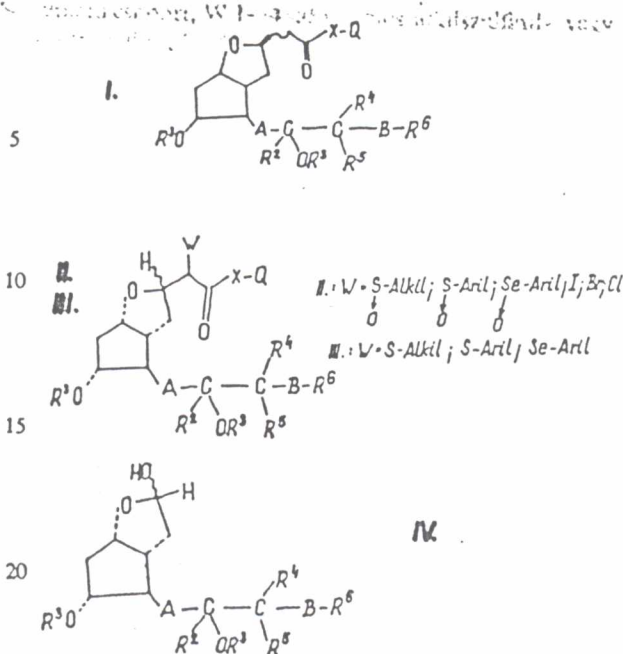
(57) Kivonat

Találmányunk tárgya, eljárás az I általános képletű új 4-oxo-PGI₂-származékok előállítására oly módon, hogy

a) egy III általános képletű 4-oxo-PGI₁-származékot oxidálunk, majd a kapott II általános képletű 5-szubsztituált 4-oxo-PGI₁-származékot W—H általános képletű molekula kihatásával járó eliminációs reakciónak vetjük alá, vagy

b) egy IV általános képletű biciklusos laktolt oldószerben, nitrogénbázis katalizátor jelenlétében egy V általános képletű szulfonil-származékkal reagáltatunk, majd a kapott I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékokat kívánt esetben hidrolízissel, sóképzéssel, acilezéssel valamely más, ugyancsak az I általános képlet fogalmi körébe tartozó vegyülettel alakítjuk és/vagy elkülönítjük az 5E- és 5Z-izomereket egymástól.

Az I általános képletű 4-oxo-PGI₂, valamint analogonjai és származékai gátolják az arachidonsavval vagy ADP-vel vagy kollagénnek kiváltott vérlemezke aggregációt, hatnak a keringésre, a simaizomokra, új hatásként citoprotektív hatást mutatnak, hatnak a bronchus izomzatára, a gasztrointesztinális rendszerre, és számos további értékes farmakológiai hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás az optikailag aktív vagy racém I általános képletű új 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol

Q —COOR¹, —CH₂—OH vagy —CO—L¹ általános képletű csoport,

R¹ hidrogénatom, egy farmakológiailag elfogadható kation, 1—4 szénatomos alkilcsoport, 5—8 szénatomos cikloalkilcsoport, benzil- vagy fenilcsoport,

L¹ aminocsoport, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó alkilamino- vagy dialkilaminocsoport,

X —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —CH₂—C(CH₃)₂— vagy —C(CH₃)₂—CH₂— képletű csoport,

A —CH=CH— vagy —C≡C— képletű csoport,

R² α- vagy β-térállású hidrogénatom,

R³ hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkanoil- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkilszilikilcsoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,

B metilénecsoport vagy oxigénatom,

R⁶ B metilénecsoport jelentése esetén egy 1—6 szénatomos alkilcsoport,

B oxigénatom jelentése esetén egy adott esetben halogénatommal vagy trihalogénmetil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport — előállítására.

A találmány tárgyát képező I általános képletű vegyületek a biológiailag rendkívül aktív arachidonsav metabolit, a minden eddig ismert anyagnál erősebb aggregációgátlással és értágító hatással rendelkező PGI₂ stabil, hatékony analógjának tekinthetők. A PGI₂ már nanogrammos mennyiségben is megakadályozza a vérlemezkék aggregációját, illetve feloldja a már aggregálódott trombusokat. Ezen egyedülálló farmakológiai hatása miatt rendkívül értékes farmakon lehet szárazdunk betegsége, a keringéses megbetegedések, elsősorban a trombózis gyógyításában. A mai napig számos közlemény jelent meg az anyag klinikai alkalmazásáról.

A PGI₂ gyógyszerként történő felhasználásának legnagyobb problémája az anyag rendkívüli stabilitása; savas vagy semleges közegben azonnal a hemiketal formájával egyensúlyban álló 6-oxo-PGF_{1α12}-vá bomlik. A PGI₂ rendkívül reakcióképes enoléter szerkezeti egységet tartalmaz, amely külső, vagy molekulán belüli protonforrással azonnal reakcióba lép. Így a PGI₂ szabad sav formájában nem létképes, sóit és észtereit használják farmakológiai és klinikai vizsgálatoknál. Eddig is számos próbálkozás történt az enoléter struktúra stabilizálására. A stabilizált analógok közül kiemelkednek a 7-oxo-PGI₂ és analógjai (1981. VII. 8-án 0 031 426 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés). Ezek új, stabilis, kiváló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező PGI₂ analógok. Az oxocsoport C—7 helyzetbe történő beépítése induktív és konjugatív effektusa folytán csökkenti az enoléter elektronsűrűségét, nukleofilitását, ezáltal növeli a molekula stabilitását.

A stabilis prosztaciklin analógok iránti igényt az eddigi analógok nem tudták minden szempontból kielégíteni. A növekvő stabilizálással vagy a molekula hatásának csökkenése, vagy szelektivitásának romlása, vagy mindkettő együtt járt. Célul tűztük ki, hogy olyan analógokat állítsunk elő, amelyek mentesek ezen ismert analógok hibáitól. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti I általános képletű 4-oxo-PGI₂-

analógok mellett, hogy rendelkeznek a praktikus alkalmazhatóság megkívánta stabilitással, nem mutatják a korábbi analógok kedvezőtlen tulajdonságait.

A jelen találmány szerinti 4-oxo-PGI₂-származékokban a C—4 helyzetű oxocsoport a fentivel megegyező kölcsönhatások révén, de a másik oldalról csökkenti az enoléter reakciókészségét, azaz növeli a molekula stabilitását. Savas és semleges közegben a 4-oxo-PGI₂ és származékai meglepő stabilitást mutatnak — 1 N sósavas és ecetsavas közegben több órán át eltarthatók számottevő bomlás nélkül — mivel elvi bomlástermékeik, a 6-hidroxi-4-oxo-PGI₁ és származékai (béta-hidroxi-keton szerkezeti egységet tartalmaznak) — visszaalakulnak az eredeti 4-oxo-PGI₂ formává és az egyensúly az utóbbi javára tolódik el. A 4-oxo-PGI₂ és analógjai szabad sav formában is izolálhatók és eltarthatók, így a 4-oxo-PGI₂-t és származékait a savas közegben legstabilabb 9(0)-PGI₂ analógoknak tekinthetjük.

Találmányunk szerint az I általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy III általános képletű 4-oxo-PGI₁-származékok — ahol Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és B jelentése a fenti, X² —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —CH₂—C(CH₃)₂—, —C(CH₃)₂—CH₂— vagy —CH₂—CH—W¹ általános képletű csoport, W¹ 1—4

szénatomos alkilcsoport — vagy adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport — oxidálunk, majd a kapott II általános képletű 5-szubsztituált 4-oxo-PGI₁-származékokat — ahol Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és B jelentése a fenti, X¹ —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —CH₂—C(CH₃)₂—, —C(CH₃)₂—CH₂— vagy —CH₂—CH—W általános

képletű csoport, W 1—4 szénatomos alkilszulfonil- vagy adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilszulfonilcsoport — W—H általános képletű molekula — ahol W jelentése a fenti — kihasadásával járó eliminációs reakciónak vetjük alá, vagy

b) egy IV általános képletű biciklusos laktolt — ahol R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A és B jelentése a fenti — oldószerben, nitrogénbázis katalizátor jelenlétében egy V általános képletű szulfonil-származékkal — ahol W, X¹ és Q jelentése a fenti — reagáltatunk,

majd a kapott I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékokat — ahol Q, R¹, L¹, X, A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és B jelentése a fenti — kívánt esetben hidrolízissel, sóképzéssel, acilezéssel valamely megfelelő, ugyancsak az I általános képlet fogalmi körébe tartozó vegyülettel alakítjuk és/vagy elkülönítjük az 5E- és 5Z-izomereket egymástól.

Az a) eljárás szerinti eliminációs reakció kivitelezésére alkalmazhatunk termikus, vagy bázis jelenlétében végrehajtott reakciót. A reakcióelegyek hőmérséklete 0—200 °C között változhat. Oldószerként alkalmazhatunk aromás szénhidrogéneket, benzolt, toluolt, xilt, halogénezett alifás és aromás szénhidrogéneket, mint diklóretánt vagy klórbenzolt, aprotikus dipoláris oldószereket, mint dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforsav-triamidot, továbbá harmadrendű szerves bázisokat, piridint, helyettesített piridineket, trialkil-aminokat, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-ént (a továbbiakban: DBU), vagy 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ént (a továbbiakban: DBN). Bázisként alkalmazhatunk szerves és szervetlen bázisokat, előnyösen harmadrendű

alifás és aromás aminokat, trietil-amint, piridint, DBU-t, DBN-t, alkáli-alkoxidokat, kálium-karbonátot stb.

A W helyén szulfinil-szubsztituenszt tartalmazó II általános képletű vegyületeket a III általános képletű vegyületekből állítjuk elő a szulfidcsoportok oxidációjával. Az oxidációs reakcióra szerves vagy szervetlen per-vegyületeket alkalmazhatunk. Ilyenek a hidrogén-peroxid, a szerves persavak mint a m-klór-perbenzoesav vagy a nátriummeta-perjodát. Alkalmazhatunk továbbá egyéb, a fenti oxidációra alkalmas oxidálószerkezt is (E. Block, Reactions Of Organos-Sulfur Compounds, Academic Press, Inc. New York San Francisco, London 1978).

A reakcióelegyek hőmérséklete tág határok — -78°C — $+50^{\circ}\text{C}$ — között változhat. Oldószerként alkalmazhatjuk valamennyi, a reakció szempontjából indifferens szerves oldószert. Előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket és éter-típusú oldószereket használunk.

A III általános képletű vegyületeket a IV általános képletű biciklusos hemiacetál származékokból aktivált metilén-csoportot tartalmazó 5-szubsztituált-4-oxo-valetriánsav-származékokkal egylépéses, Knoevenagel kondenzációt követő Michael addícióval állíthatjuk elő.

A IV általános képletű vegyületek az irodalomból [JACS, 91, 5675. (1969)] ismertek, illetve az ott megadott módon állíthatók elő.

A b) eljárás szerint a IV általános képletű vegyületeket az V általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

A reakciót oldószerben, katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A reakcióelegy hőmérséklete tág határok — 80 — 200°C — között változhat. Oldószerként aromás-, és halogénezett aromás-szénhidrogéneket, előnyösen toluolt és xilolt alkalmazunk az oldószer forrójának megfelelő hőmérsékleten. Alkalmazhatunk továbbá aprotikus dipoláris oldószereket, mint dimetilformamidot, hexametil-foszforsav-triamidot. A reakciók katalizátoraként alkalmazhatjuk a Knoevenagel reakció valamennyi ismert katalizátor-típusát, előnyösen másodrendű aminokat — piperidint vagy morfilint — vagy ezek szerves savakkal alkotott sóit. Az előállított I általános képletű vegyületeket 5(Z)- és 5(E)-izomerekre különíthetjük el.

A leírásban farmakológiailag elfogadható kationon olyan 1, 2 vagy 3 értékű pozitív töltésű ionok egy egyenértékét értjük, amelyek az élő szervezetben a találmány szerinti vegyületeknek megfelelő dózisokban nem váltanak ki nem kívánt mellékhatást. Ilyen kationok mindenekelőtt az alkálifémek ionjai, így a nátrium-, kálium- és lítiumion; az alkáliföldfémek ionjai, így a kalcium- és a magnéziumion, az alumíniumion, az ammóniumion, és a különféle szerves aminokból levezethető egy vagy többértékű ammóniumionok, mint például a triszhidroximetil-ammónium-ion.

Az I általános képletű 4-oxo-PGI₂, valamint analogonjai és származékai gátolják az arachidonsavval vagy ADP-vel vagy kollagénnel kiváltott vérlemezke aggregációt, hatnak a keringésre, a simaizmokra, új hatásként citoprotektív hatást mutatnak, hatnak a bronchus izomzatára, a gasztrointesztinális rendszerre, és számos további értékes farmakológiai hatást mutatnak. Az I általános képletű vegyületek mint stabilis prosztaciklin analogonok a humán vérből izolált vérlemezkekben dús plazmán 1×10^{-6} mol/ml ADP-vel kiváltott aggregációt Born módszerével mérve 15 — 200 ng/ml (IC₅₀) kon-

centrációban gátolták, amely $1/10$ — $1/100$ PGI₂ hatásnak felel meg.

Ezen új prosztaciklin analogonok a prosztaciklinhez hasonlóan erős értágító hatással rendelkeznek. A pentobarbiturállal altatott macskán mért haemodinamikai paraméterek alapján a hatás erőssége a PGI₂ hatásának $1/10$ — $1/100$ -a. Altatott kutyán 1 — 10 gamma/kg/perc infúzióban 10 — 15% -os csökkenést okoznak az aortás vérnyomásban.

Az I általános képletű vegyületek csökkentik az izolált borjú koszorúsér nyugalmi tónusát, tízszeres dózisban adnak a prosztaciklinnel azonos hatást. A vegyületek elernyesztik a tengeri malac tracheát és a humán izolált bronchus preparátumot, a hatás erőssége a PGI₂ hatásának $1/25$ -e. Hatnak továbbá a gasztrointesztinális rendszerre, gátolják a gyomorsav szekréciót.

Az I általános képletű vegyületek mint új stabilis prosztaciklin analogonok humán és állatgyógyászatban alkalmazhatók különféle megbetegedések megelőzésére és kezelésére.

a) E vegyületek adagolása csökkenti a vérlemezék adhesiókarakterét, megakadályozza a trombusok képződését és feloldja a kialakult trombusokat. Így alkalmazásuk a miokardiális infarktus, a post-operatív trombozisz és az arterioszklerotikus megbetegedések megelőzésére és kezelésére. Alkalmazhatók az extrakorporális keringés területén önmagukban vagy heparinnal kombinálva. Alkalmazásuk történhet orálisan, tabletták vagy kapszulák formájában, továbbá intravénás és intramuszkuláris injekció vagy infúzió formájában. Napi dózisuk $0,05$ — 50 mg/testsúlykilogrammm az adagolás formájától, a betegség súlyosságától és kortól függően.

b) Gyomorsav szekréció gátlás
Ezen új prosztaciklin analogonok humán és állatgyógyászati alkalmazásban csökkentik a gyomorsav kiválasztódását ezáltal alkalmasak a gyomorfekély megelőzésére, illetve kezelésére. Adagolásuk intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután infúzió formájában történik, a dózis $0,1$ — 20 gamma/kg/perc.

Orálisan adagjuk 1 — 10 mg/testsúlykilogrammm naponta.

c) Bronchus tágítás
Ezen új prosztaciklin analogonok alkalmasak az asztma kezelésére. Alkalmazásuk tablettá, kapszula vagy spray formájában történik, napi dózisuk $0,01$ — 5 mg/testsúlykilogrammm. E szerek előnyösen kombinálhatók más antiasztmatikumokkal, mint izoproterenollal, efedrinnel, xantin-származékokkal és kortikoszteroidokkal.

d) Alkalmazási lehetőségük továbbá a különböző bőrbetegségek kezelése, mint pl. a psoriasis, különböző specifikus és aspecifikus dermatitiszek, allergiás kiütések. Ez esetben oldatok, kenőcsök és aeroszolok formájában használjuk helyileg. A készítményekben a hatóanyag $0,5$ — 2% .

A találmány további részleteit a kiviteli példák szemléltetik a találmány korlátozásának szándéka nélkül.

1. példa

5-Fenilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter

$1,60$ g ($3,3$ mmol) 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-metil-észtert feloldunk 80 ml diklór-metánban és keverés közben 0°C -on hozzáadunk 690 mg ($3,6$ mmol) 90% hatóanyag-

tartalmú m-klór-perbenzoesavat. A reakció 5 percen belül lejártszódik (vékonyréteggromatográfiás követés etil-acetát—aceton 3:1 arányú elüenst használva). A reakcióelegyhez 0 °C-on 10 ml 10%-os nátrium-hidrogén-szulfít-oldatot adunk és 2—3 percig kevertetjük. Ezután 250 ml etil-acetátot adunk hozzá, és sorrendben 40 ml vízzel, 40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 40 ml vízzel, végül 30 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáton történő szárítás után szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Rövid oszlopkromatográfia segítségével (eluens etil-acetát—aceton 3:1) 1,60 g (96,8%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályos anyag formájában.

R_f : 0,24 etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével 15 futtatva.

IR (KBr): 1710, 1750 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (5H, m, aromás), 5,8 (2H, m, —CH=CH), 3,5—4,7 (5H, m), 3,60 ppm (3H, s, COOCH_3).

2. példa

4-Oxo-PGI₂-metil-észter

552 mg (1,09 mmol) 5-fenilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter 20 ml dimetil-formamid oldatát keverés közben 149—150 °C-on 2—3 órán át melegítjük. A reakcióelegyhez 150 ml etil-acetátot adunk, majd sorrendben 3 × 25 ml vízzel, 25 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Rövid oszlopkromatográfia-val szilikagélén etil-acetát—aceton 4:1 arányú elegyével kromatografálva 249 mg (60%) 4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észtert és 37,4 mg (9,0%) 4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert nyerünk színtelen kristályos anyag formájában. 4-Oxo-5(E)-PGI₂-metil-észter: op. 89—92 °C.

R_f : 0,37 etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével 35 futtatva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,80 (1H, széles s, C=CH—C=O), 5,6 (2H, m), 4,77 (1H, m), 3,5—4,2 (5H, m, belcérte 3,68, s, COOCH_3).

^1H NMR (C_6D_6): δ 5,95 (1H, széles s, C=CH—C=O), 5,5 (2H, m), 4,35 (1H, m), 4,1 (1H, m), 3,7 (1H, m), 3,45 ppm (3H, s, COOCH_3).

4-Oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észter:

R_f : 0,25 etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével 35 futtatva.

^1H NMR (C_6D_6): δ 5,5 (2H, m, —CH=CH—), 5,22 (1H, s, C=CH—C=O), 4,4 (1H, m), 4,15 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,47 (3H, s, COOCH_3).

3. példa

5-Fenilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter-11,15-diacetát

0,110 mg (0,19 mmol) 5-feniltio-4-oxo-PGI₁-metil-észter-11,15-diacetátot feloldunk 5 ml diklórmétánban, és az oldathoz 0 °C-on 40,4 mg (0,21 mmol) 90% hatóanyag-tartalmú m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakció 5 percen belül lejártszódik, ekkor 5 ml 10%-os nátrium-szulfít-oldatot adunk hozzá, majd 50 ml etil-acetáttal

extraháljuk. A szerves fázist sorrendben 5 ml vízzel, 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 ml vízzel, végül 5 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Rövid oszlopkromatográfia segítségével eluensként etil-acetát—hexán 1:1 arányú elegyet használva 101 mg (89%) cím szerinti vegyületet izolálunk színtelen olaj formájában.

R_f : 0,20 etil-acetát—hexán 1:1 arányú elegyével 10 futtatva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,6 (5H, m), 5,5 (2H, m), 3,9—5,3 (5H, m), 3,67 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,00 ppm (3H, s).

4. példa

5-Fenilszulfonil-4-oxo-valeriánsav-metil-észter

500 mg (2,1 mmol) 5-feniltio-4-oxo-valeriánsav-metil-észter 20 ml diklór-metános oldathoz 0 °C-on 443 mg (2,56 mmol) 90%-os m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakció 5 percen belül lejártszódik. Ezután 5 ml 10%-os nátrium-hidrogén-szulfít-oldattal kevertetjük 5 percig, majd hozzáadunk 60 ml etil-acetátot és a szerves részt sorrendben 10 ml vízzel, 10 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített, vízmentes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk. Rövid oszlopkromatográfia segítségével eluensként etil-acetát—hexán 1:1 arányú elegyet használva 515 mg (96,4%) cím szerinti vegyületet izolálunk fehér kristályos anyag formájában. Op.: 50 °C.

R_f : 0,19 etil-acetát—hexán 4:1 arányú elegyével 35 futtatva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4—7,8 (5H, m), 3,92 (2H, s), 3,67 (3H, s), 2,4—2,9 ppm (4H, m).

5. példa

4-Oxo-PGI₂-metil-észter

92 mg (0,34 mmol) 3 α , β -hidrox-6 β -(3S-hidrox-8-oxo-1E-enil)-7 α -hidrox-2-oxabicyklo[3,3,0]heptán feloldunk 5 ml xilolban majd hozzáadunk 260 mg (1,02 mmol) 5-fenilszulfonil-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert és 34 μl (0,34 μmol) piperidint. A reakcióelegyet 140—150 °C-on 6—8 órán át forraljuk. A nyers terméket rövid oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk eluensként etil-acetát—aceton 4:1 arányú oldószerelegyet használva. Így 55,1 mg (42%) 4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észtert és 21,4 mg (16,5%) 4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert izolálunk. Fizikai állandók megegyeznek a 2. példában megadottakkal.

6. példa

5-Fenilszulfonil-16,16-dimetil-4-oxo-PGI₁-metil-észter

160 mg (0,31 mmol) 5-feniltio-16,16-dimetil-4-oxo-PGI₁-metil-észtert feloldunk 8 ml diklór-metánban és az oldathoz 0 °C-on 69 mg (0,36 mmol) 90% hatóanyag-

tartalmú m-klór-perbenzoesavat adunk. 5 perces keverés után 1 ml 10%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot adunk a reakcióelegyhez és 2–3 percig kevertetjük 0 °C-on. Az elegyet 30 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 ml vízzel, 2 × 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal; 5 ml vízzel, végül 5 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. 15 g szilikagélen etil-acetáttal kromatografálva 158 mg (95%) cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen olaj formájában.

R_f : 0,4 etil-acetáttal futtatva.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,48 (5H, m), 5,52 (2H, m), 3,5–4,7 (5H, m), 3,63 (3H, s, COOCH_3).

7. példa

16,16-Dimetil-4-oxo-PGI₂-metil-észter

116 mg (0,2 mmol) 5-fenilszulfonil-16,16-dimetil-4-oxo-PGI₁-metil-észtert feloldunk 2 ml dimetil-formamidban és az oldatot 3 órán át 140–150 °C-on tartjuk. Az oldatot 20 ml etil-acetáttal hígítjuk, 5 ml vízzel, majd 5 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. 10 g szilikagélen etil-acetáttal kromatografálva 48 mg (54,5%) 16,16-dimetil-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észtert és 13 mg (14,7%) 16,16-dimetil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert nyerünk szintelen olaj formájában.

16,16-Dimetil-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észter:

R_f : 0,63 etil-acetáttal futtatva.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 5,83 (1H, széles s, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 5,58 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3,63 ppm (3H, s, COOCH_3).

16,16-Dimetil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észter:

R_f : 0,48 etil-acetáttal futtatva.
 ^1H NMR (C_6D_6): δ 5,5 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 5,26 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 3,49 ppm (3H, s, COOCH_3).

8. példa

4-Oxo-PGI₂-metil-észter-11,15-diacetát

64 mg (0,1 mmol) 5-fenilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter-11,15-diacetátot (3. példa cím szerinti vegyülete) feloldunk 3 ml dietil-formamidban és 110 °C-on 10 órán át kevertetjük. Az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Rövid oszlopkromatográfia segítségével etil-acetát–hexán 1 : 1 arányú eleggyel kromatografálva 39,3 mg (53,8%) 5(E)-izomert, és 8,8 mg (12,0%) 5(Z)-izomert nyerünk szintelen olaj formájában.

4-Oxo-5(E)-PGI₂-metil-észter-11,15-diacetát:

R_f : 0,37 etil-acetát–hexán 1 : 1 arányú eleggyel futtatva.

^1H NMR (C_6D_6): δ 5,92 (1H, s), 5,3–5,6 (3H, m), 3,46, 1,95, 1,97 ppm (3H, s).

4-Oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észter-11,15-diacetát:

R_f : 0,24 etil-acetát–hexán 1 : 1 arányú eleggyel futtatva.

^1H NMR (C_6D_6): δ 5,2–5,6 (4H, m), 2,05 (3H, s), 1,95 ppm (3H, s).

9. példa

4-Oxo-5(Z)-PGI₂

190 mg (0,5 mmol) 4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert feloldunk 2 ml metanolban és 1 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után 5 órán át kevertetjük szobahőfokon. Vízzel hígítjuk, 3 × 5 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal a vizes fázis pH-ját 1–2-re állítjuk, 3 × 5 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. Így 170 mg (92%) cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen olaj formájában, amely 0 °C-on tartva lassan bedermed.

R_f : 0,17 acetón–etil-acetát 3 : 1 arányú eleggyel futtatva.

10. példa

13,14-Didehidro-20-etil-4-oxo-PGI₂-metil-észter

300 mg (1 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-dec-1-inil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 15 ml xilolban, majd hozzáadunk 760 mg (3 mmol) 5-fenilszulfonil-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert és 0,1 ml piperidint. A reakcióelegyet vízleválasztó feltét közbeiktatásával 6–8 órán át forraljuk. A nyers terméket rövid oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk eluensként etil-acetát–acetón 6 : 1 arányú oldószereleggyel használva. Így 220 mg (55%) 13,14-didehidro-20-etil-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észtert és 60 mg (15%) 13,14-didehidro-20-etil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert nyerünk szintelen olaj formájában.

13,14-Didehidro-20-etil-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észter:

R_f : 0,46 etil-acetát–acetón 3 : 1 arányú eleggyel futtatva.
 ^1H NMR (C_6D_6): δ 5,92 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 4,39 (1H, m), 4,13 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,45 (3H, s, COOCH_3).

13,14-Didehidro-20-etil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észter:

^1H NMR (C_6D_6): δ 5,24 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 4,43 (1H, m), 4,15 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,48 (3H, s, COOCH_3).

11. példa

2,2-Dimetil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₂-metil-észter

570 mg (2 mmol) 3 α , β -hidroxi-6 β -(3S-hidroxi-4-fenoxi-but-1E-enil)-7 α -hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 25 ml xilolban majd hozzáadunk 1,7 g (6 mmol) 2,2-dimetil-5-fenilszulfonil-4-oxo-valeriánsav-metil-észtert és 0,2 ml piperidint. A reakcióelegyet vízleválasztó feltét közbeiktatásával 8 órán át forraljuk. A nyers terméket rövid oszlopkromatográfia segítségével etil-acetát–acetón 5 : 1 arányú eleggyel tisztítjuk. Így 466 mg (55%) 2,2-dimetil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észtert és 150 mg (18%) 2,2-dimetil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észtert nyerünk szintelen olaj formájában.

2,2-Dimetil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-5(E)-PGI₂-metil-észter:

R_F: 0,41 etil-acetát—aceton 4:1 arányú elegyével futtatva.

¹H NMR (CDCl₃): δ 5,8 (1H, s, C=CH—C=O), 7,1—7,4 (5H, m, aromás), 5,6 (2H, m, —CH=CH), 4,7—3,9 (5H, m, CH—O), 3,67 (3H, s, COOCH₃).

2,2-Dimetil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-5(Z)-PGI₂-metil-észter:

R_F: 0,27 etil-acetát—aceton 4:1 arányú elegyével futtatva.

¹H NMR (C₆D₆): δ 7,1—7,4 (5H, m, aromás), 5,5 (2H, m, —CH=CH), 5,2 (1H, s, C=CH—C=O), 4,45—3,71 (5H, m, CH—O), 3,45 (3H, s, COOCH₃).

12. példa

2-Dekarboxi-2-hidroxi-metil-4-oxo-PGI₂

270 mg (1 mmol) 3α,β-hidroxi-6β-(3S-hidroxi-okt-1E-enil)-7α-hidroxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oktánt feloldunk 10 ml xilolban, majd hozzáadunk 720 mg (3 mmol) 5-fenilszulfonil-4-oxo-pentanolt és 0,1 ml piperidint. A reakcióelegyet 6 órán át 140—150 °C-on tartjuk. A nyers terméket rövid oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk eluensként etil-acetát—aceton 3:1 arányú oldószerkeletet használva.

Így 173 mg (52%) 2-dekarboxi-2-hidroxi-metil-4-oxo-5(E)-PGI₂-t és 63 mg (18%) 2-dekarboxi-2-hidroxi-metil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-t nyerünk színtelen olaj formájában.

2-Dekarboxi-2-hidroxi-metil-4-oxo-5(E)-PGI₂:

R_F: 0,39 etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével futtatva.

¹H NMR (CDCl₃): δ 5,86 (1H, s, C=CH—C=O), 5,55 (2H, m, —CH=CH—), 4,6—3,7 (5H, m, CH—O), 0,9 (3H, t, —CH₃).

2-Dekarboxi-2-hidroxi-4-oxo-5(Z)-PGI₂:

R_F: 0,27 etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével futtatva.

¹H NMR (C₆D₆): δ 5,5 (2H, m, —CH=CH—), 5,18 (1H, s, C=CH—C=O), 4,7—3,7 (5H, m, CH—O), 0,92 (3H, t, —CH₃).

13. példa

5-Metilszulfonil-20-etil-4-oxo-PGI₁-benzil-észter

1,55 g (3 mmol) 5-metiltio-20-etil-4-oxo-PGI₁-benzil-észtert feloldunk 75 ml diklór-metánban és keverés közben 0 °C-on hozzáadunk 650 mg (3,5 mmol) 90% hatóanyagtartalmú m-klór-perbenzoesavat. A továbbiakban az 1. példa szerint eljárva 1,5 g (96%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályos anyag formájában.

R_F: 0,33 etil-acetát—aceton 3:1 arányú eleggyel futtatva.

IR (KBr): 1718, 1755 cm⁻¹ (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,55 (5H, aromás), 5,5 (2H, m, —CH=CH), 3,5—4,7 (7H, m).

14. példa

5-p-Toluolszulfonil-4-oxo-PGI₁-ciklohexil-észter

2,29 g (4 mmol) 5-p-toliltio-4-oxo-PGI₁-ciklohexil-észtert feloldunk 100 ml diklór-metánban és keverés közben 0 °C-on hozzáadunk 841 mg (4,4 mmol) 90%

hatóanyagtartalmú m-klór-perbenzoesavat. A továbbiakban az 1. példa szerint eljárva 2,23 g (97%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályos anyag formájában.

5 R_F: 0,38 etil-acetát—aceton 3:1 arányú eleggyel futtatva.

IR (KBr): 1745, 1718 (C=O).

15. példa

3,3-Dimetil-4-oxo-PGI₂-nátriumsó

880 g (2 mmol) 3,3-dimetil-5-metilszulfonil-4-oxo-PGI₁-et feloldunk 30 ml dimetil-formamidban és a reakcióelegyet 140—150 °C-on 2—3 órát melegítjük. A továbbiakban a 2. példa szerint eljárva, a nyers terméket savval mosott szilikagélén etil-acetát—aceton 3:1 arányú elegyével kromatografálva 400 mg (50%) 3,3-dimetil-4-oxo-5(E)-PGI₂-t és 80 mg (10%) 3,3-dimetil-4-oxo-5(Z)-PGI₂-t nyerünk színtelen viasszerű anyag formájában. 400 mg 3,3-dimetil-4-oxo-5(E)-PGI₂-t feloldunk 2 ml metanolban, majd 2 ml 0,5 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk, majd vizes acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így 380 mg (90%) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályos anyag formájában. Op.: 120 °C (bomlás közben).

IR (KBr): 1710 (C=O), 1685 (COO⁻).

16. példa

Δ²-4-Oxo-PGI₂-metil-észter-11,15-diacetát

1,26 g (2 mmol) 2,5-biszfénilszulfonil-4-oxo-PGI₁-metil-észter 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 140—145 °C-on tartjuk 2 órán át. A továbbiakban a 2. példa szerint járunk el, a feldolgozás során kapott nyers terméket feloldjuk 10 ml piridinben és 1 ml ecetsav-anhidrid hozzáadása után 4 órán át szobahőfokon keverjük. Vizzel hígítjuk, 3 × 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószeret ledesztilláljuk. A maradék nyers terméket szilikagélén etil-acetát—hexán 1:3 arányú elegyével kromatografálva 560 mg (60%) 5(E)-izomer és 100 mg (11%) 5(Z)-izomer cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_F: 5(E): 0,51; 5(Z): 0,49 etil-acetát—hexán 1:3.

¹H NMR (CDCl₃): 5(E): 5,9 (1H, s, H—5), 2,07 (6H, s, COCH₃), 5(Z): 5,13 (1H, s, H—5), 2,11 (6H, s, COCH₃).

Az alábbi 4-oxo-PGI₂ analógokat állítjuk elő 5(E)- és 5(Z)-izomerjeik formájában a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokból az 1—16. példák szerint

55 20-metil-4-oxo-PGI₂-metil-észter

R_F: 5(E): 0,37 5(Z): 0,25 etil-acetát—aceton 3:1

20-etil-4-oxo-PGI₂-metil-észter

R_F: 5(E): 0,38 5(Z): 0,25 etil-acetát—aceton 3:1

2,2-dimetil-4-oxo-PGI₂-metil-észter

60 R_F: 5(E): 0,34 5(Z): 0,23 etil-acetát—aceton 3:1

Δ²-4-oxo-PGI₂-metil-észter

R_F: 5(E): 0,36 5(Z): 0,23 etil-acetát—aceton 3:1

16,16-dimetil-Δ²-4-oxo-PGI₂-metil-észter

65 R_F: 5(E): 0,43 5(Z): 0,35 etil-acetát—aceton 2:1

13,14-didehidro-Δ²-4-oxo-PGI₂-metil-észter

- R_f : 5(E): 0,38 5(Z): 0,24 etil-acetát
13,14-didehidro-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,42 5(Z): 0,30 etil-acetát
13,14-didehidro-20-metil-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,40 5(Z): 0,30 etil-acetát
2,2-dimetil-13,14-didehidro-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,38 5(Z): 0,28 etil-acetát
16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,53 5(Z): 0,46 etil-acetát—aceton 1 : 1
16-(m-klór-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,53 5(Z): 0,45 etil-acetát—aceton 1 : 1
16-(m-trifluor-metil-fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,58 5(Z): 0,46 etil-acetát—aceton 1 : 1
15-epi-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,37 5(Z): 0,26 etil-acetát
15-epi-13,14-didehidro-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,40 5(Z): 0,30 etil-acetát
15-epi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,53 5(Z): 0,46 etil-acetát—aceton 1 : 1
15-epi-Δ²-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,38 5(Z): 0,24 etil-acetát—aceton 3 : 1
15-epi-2,2-dimetil-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,36 5(Z): 0,23 etil-acetát—aceton 3 : 1
15-epi-20-metil-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,36 5(Z): 0,26 etil-acetát—aceton 3 : 1
15-epi-20-etil-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,38 5(Z): 0,25 etil-acetát—aceton 3 : 1
15-epi-13,14-didehidro-20-etil-4-oxo-PGI₂-metil-észter
 R_f : 5(E): 0,40 5(Z): 0,31 etil-acetát
4-oxo-PGI₂-amid
 R_f : 5(E): 0,30 és 5(Z): 0,19 etil-acetát—aceton 1 : 1
4-oxo-PGI₂-metilamid
 R_f : 5(E): 0,43 és 5(Z): 0,32 etil-acetát—aceton 1 : 1
4-oxo-PGI₂-diethylamid
 R_f : 5(E): 0,52 és 5(Z): 0,41 etil-acetát—aceton 1 : 1
4-oxo-PGI₂-ciklopentilészter
 R_f : 5(E): 0,44 és 5(Z): 0,30 etil-acetát—hexán 4 : 1
4-oxo-PGI₂-ciklooktilészter
 R_f : 5(E): 0,50 és 5(Z): 0,39 etil-acetát—aceton 2 : 1
20-etil-4-oxo-PGI₂-benzilészter
 R_f : 5(E): 0,43 és 5(Z): 0,30 etil-acetát
20-metil-4-oxo-PGI₂-fenilészter
 R_f : 5(E): 0,38 és 5(Z): 0,19 etil-acetát—hexán 6 : 1
3,3-dimetil-4-oxo-PGI₂-benzil-észter
 R_f : 5(E): 0,46 és 5(Z): 0,31 etil-acetát—aceton 2 : 1
4-oxo-PGI₂-11,15-bisz(dimetil-terc-butil-szilil)-éter
 R_f : 5(E): 0,45 és 5(Z): 0,33 etil-acetát—hexán 1 : 1
- A leírásban megadott R_f adatokat MERCK gyártmányú Kieselgel 60 F₂₅₄ jelű lapon határoztuk meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol $Q = -COOR^1$, $-CH_2-OH$ vagy $-CO-L^1$ általános képletű csoport,
 R^1 hidrogénatom, egy farmakológiailag elfogadható kation, 1—4 szénatomos alkilcsoport, 5—8 szénatomos cikloalkilcsoport, benzil- vagy fenilcsoport, L^1 aminocsoport, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot-

- kat tartalmazó alkilamino- vagy dialkilaminocsoport,
 $X = -CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ vagy $-C(CH_3)_2-CH_2-$ képletű csoport,
5 A $-CH=CH-$ vagy $-C \equiv C-$ képletű csoport, $R^2 \alpha$ - vagy β -térállású hidrogénatom,
 R^3 hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkanol- vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó trialkilszililcsoport,
10 R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport,
B metilénecsoport vagy oxigénatom,
 R^6 B metilénecsoport jelentése esetén egy 1—6 szénatomos alkilcsoport,
15 B oxigénatom jelentése esetén egy adott esetben halogénatommal vagy trihalogénmetil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport — előállítására, azzal jellemezve, hogy
a) egy III általános képletű 4-oxo-PGI₁-származékot — ahol Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A és B jelentése a fenti, $X^2 = -CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH-W^1$ általános képletű csoport, W^1 1—4 szénatomos alkil- vagy adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport — oxidálunk, majd, a kapott II általános képletű 5-szubsztituált 4-oxo-PGI₁-származékot — ahol Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A és B jelentése a fenti, $X^1 = -CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ vagy $-CH_2-CH-W$ általános képletű csoport, W 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport — W—H általános képletű molekula — ahol W jelentése a fenti — kihasadásával járó eliminációs reakciónak vetjük alá, vagy
b) egy IV általános képletű biciklusos laktolt — ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A és B jelentése a fenti — oldószerben, nitrogénbázis katalizátor jelenlétében egy V általános képletű szulfinil-származékkal — ahol W, X^1 és Q jelentése a fenti — reagáltatunk, majd a kapott I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékot — ahol Q, R^1 , L^1 , X, A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és B jelentése a fenti — kívánt esetben hidrolízissel, sóképzéssel, acilezéssel valamely megfelelő, ugyancsak az I általános képlet fogalmi körébe tartozó vegyülettel alakítjuk és/vagy elkülönítjük az 5E- és 5Z-izomereket egymástól.

2. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az oxidációs reakciót valamely szerves vagy szervetlen per-vegyülettel hajtjuk végre valamely indifferens oldószerben $-78^\circ C$ és $+50^\circ C$ közötti hőmérsékleten.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy per-vegyületként m-klór-perbenzoesavat alkalmazunk.

4. A 2. vagy a 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az oxidációs reakciót egy halogénezett szénhidrogén oldószerben hajtjuk végre.

5. Az 1. igénypont a) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az eliminációs reakciót $80-200^\circ C$ hőmérsékleten aprotikus poláros oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás fogatosítási mód-

ja, azzal jellemezve, hogy aprotikus poláros oldószerként dimetilformamidot alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont b) eljárásának fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 80–200 °C hőmérsékleten, nitrogénbázis katalizátor és szerves oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy nitrogénbázisként piperidint alkalmazunk.

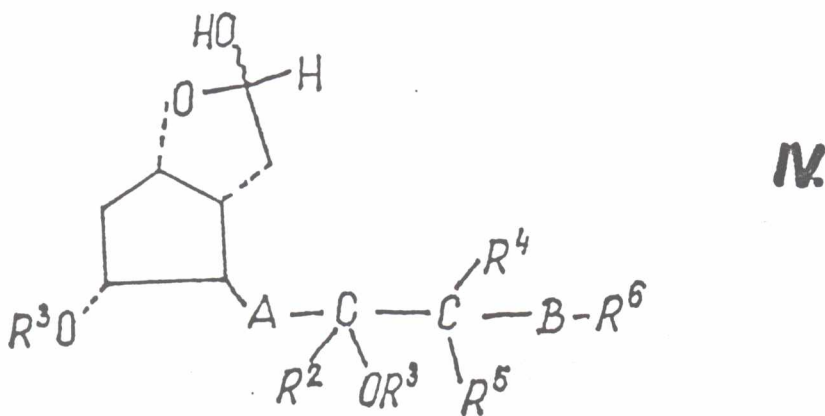
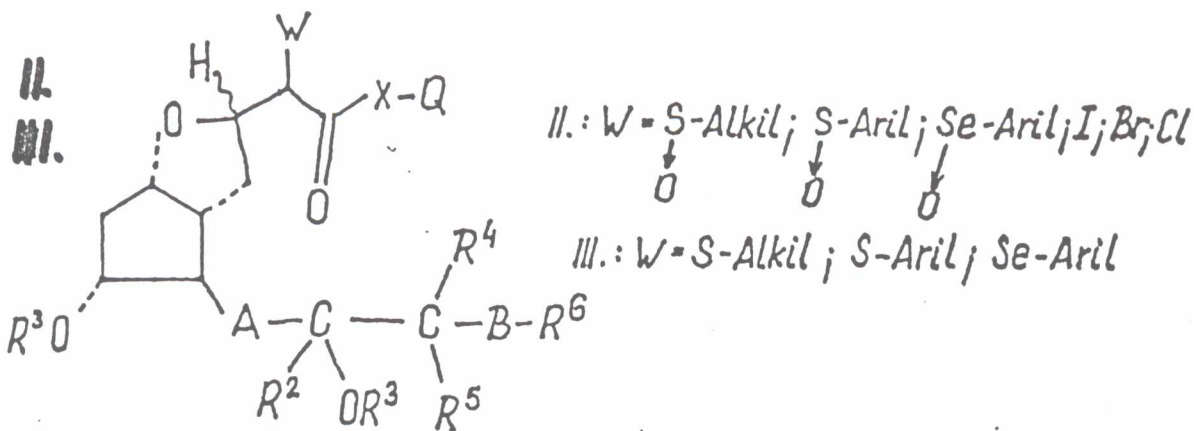
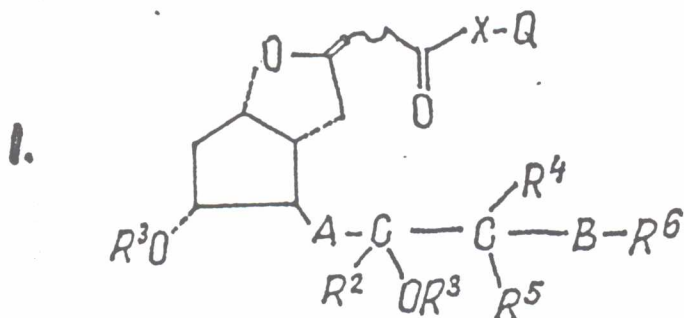
9. A 7. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként xilolt alkalmazunk.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja Q helyén karboxilcsoportot tartalmazó I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, B és X jelentése az 1. igénypont szerinti — és farmakológiailag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy kapott, és Q helyén észterezett karboxilcsoportot tartalmazó I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, B és X jelentése az 1. igénypont szerinti — el-

szappanosítunk, majd a kapott savat kívánt esetben egy farmakológiailag elfogadható bázissal reagáltatva sóvá alakítjuk.

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az 5E- és 5Z-izomerek keveréke alakjában kapott I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol Q, R¹, L¹, X, A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és B jelentése az 1. igénypont szerinti — kromatográfiásan választjuk szét az 5E- és 5Z-izomerre.

12. Eljárás vérlemezkeaggregációgátló, bronchus tágító, gyomorsavszekréció gátló hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1–11. igénypontok bármelyike szerint kapott I általános képletű 4-oxo-PGI₂-származékok — ahol Q, R¹, L¹, X, A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és B jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyászati készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és egyéb formulázási segédanyag felhasználásával gyógyászati készítménnyé készítünk ki.



2.3.1.3.
 Ref. 27.

A PUMMERER-TYPE REARRANGEMENT OF SELENIDES

G. Galambos^X, V. Simonidesz

CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Ltd.,

H-1325 Budapest, P.O. Box 110, Hungary

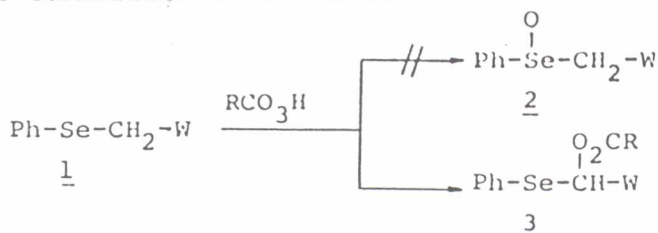
Abstract: A Pummerer-type rearrangement has been observed in the course of the oxidation of selenides of type 1. The main isolated product was the hemiselenoacetal 3.

In the last decade the versatility of selenium containing compounds has been recognized in synthetic organic chemistry¹. They are applied as efficient synthetic tools for the construction of a number of functionalities. One of the most frequently used transformations of these compounds is the oxidation - elimination sequence, which leads to the formation of a carbon-carbon double bond under very mild conditions. The oxidation of selenides to selenoxides usually can be performed in excellent yields with a variety of oxidizing agents /e.g. peracids/.

In the course of our investigation aimed at the preparation of selenium containing active methylene compounds, a new type of reaction was observed. We wish to publish our observation in this communication.

The starting materials of the experiments are represented with the general formula 1 /Scheme/. In general, these compounds do not possess hydrogen β to the phenylselenenyl group, that is formation of a carbon-carbon double bond is impossible, and in all cases W is an electron-withdrawing group /Table/. These materials were oxidized with peracids /40-80 mg/ml of chloroform, 2.0-2.3 eq. peracid added portionwise or in solution, 30 min. at 0°C, 2-3 hr at room temperature, purification with chromatography/. Surprisingly enough, no selenoxide formation /2/ could be detected, the sole selenium containing aliphatic product was the hemiselenoacetal /3/. In all reactions diphenyl diselenide could be isolated in relatively high yield, as selenium containing byproduct /25-35%/. The results are summarized in the Table.

Scheme



(19) HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 191 216

2.3.2.
Ref. 29.a.

A bejelentés napja: (22) 84. 01. 16.

(21) (153/84)

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 07. 29.

Megjelent: (45) 88. 12. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄

C 07 D 307/935

C 07 C 177/00

A 61 K 31/557

láló(k): (72)

alambos Géza, 15%, Ivanics József, 14%, dr. Györi Péter,
Dormán György, 14%, dr. Kovács Gábor, 5%, vegyész-
ökök, dr. Horváth Károly, vegyész, 5%, Budapest, dr.
Ióczy Péter, állatorvos, 14%, dr. Stadler István, biokémi-
5%, Budapest, Kánay Károly vegyész-mérnök, 14%, Ócsa

Szabadalmas: (73)

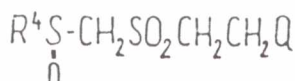
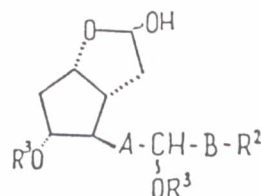
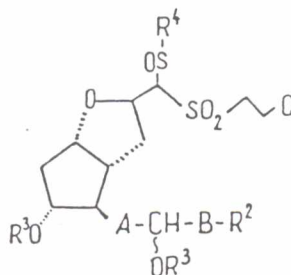
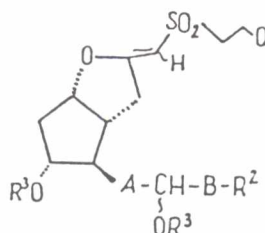
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.,
Budapest

ELJÁRÁS STABILIS 4,4-DIOXO-4-TIO-PROSZTACIKLIN SZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISÉRE

(57) KIVONAT

Találmányunk tárgya, eljárás az (I) általános képletű új, optikailag aktív vagy racém 4,4-dioxo-4-tia- PGI_2 analogonok előállítására oly módon, hogy egy (III) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, majd a kapott (II) általános képletű vegyületet hevítjük, majd adott esetben a hidroxil-csoportok védőcsoportjait eltávolíthatjuk.

A vegyületek véralvadásgátló és szelektív vérnyomáscsökkentő hatásúak.



A találmány tárgyát az (I) általános képletű gyógyászati hasznosítható biológiai aktivitással rendelkező új, optikailag aktív vagy racém 4,4-dioxo-4-tia-prosztaciklin származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás képezi.

Az I általános képletben a helyettesítők jelentése az alábbi:

- Q $-\text{CO}_2\text{R}^1$ csoport, ahol
 R^1 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,
 A cisz- vagy transz-vinilén-csoport,
 R^2 3–7 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
 R^3 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkanoil-csoport,
 B kémiai kötés.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek az emlősök szervezetében előforduló fiziológiailag igen jelentős arachidonsav metabolit, a prosztaciklin (PGI_2) hatékony analogonjainak tekinthetők.

Az 1976-ban felfedezett prosztaciklin (PGI_2) a természetes prosztanoidok egyik legkiemelkedőbb képviselője mely igen jelentős biológiai aktivitással rendelkezik. (Prostacyclin ed. J.R. Vane and S. Bergström, Raven Press New York 1979). A PGI_2 gyógyászati legérdekesebb tulajdonságai a vérlemezke-aggregáció gátlásával és értágító hatásával függenek össze. Emellett ismeretekes egyéb biológiai hatásai is (például. csökkenti a gyomorsavszekréciót, tágítja a légutakat, ismertek az úgynevezett citoprotekciós hatásai is).

A PGI_2 gyógyszerként való alkalmazásának legnagyobb problémája az anyag rendkívüli instabilitása és az, hogy biológiai hatása nem szelektíven jelentkezik. A PGI_2 instabilitásának oka a rendkívül reakcióképes enoléter szerkezeti egység, mely mind külső, mind molekulán belüli protonforrással reakcióba lép, és a molekula 6-oxo-PGE $_{\alpha}$ -vá bomlik. Az enoléter szerkezeti egység kémiai atabilizálásának egyik lehetősége az enoléter funkciók csoport közelében elhelyezett elektronszívó csoportok segítségével történhet. Ezen az elven stabilizáltak a találmányunkban leírt 4,4-dioxo-4-tia- PGI_2 származékok. A molekulába beépített szulfonil-csoport csökkenti a molekula enoléterének elektronsűrűségét, ezáltal csökkenti a reakciókészségét, növeli a stabilitását. Így a találmányunkban leírt anyagok a PGI_2 -vel ellentétben meglepő stabilitást mutatnak: 1 N sósavas és ecetsavas közegben több órán át eltarthatók számottevő bomlás nélkül. A PGI_2 felezési ideje fiziológiai pH-n = (7,4) mindössze 3–4 perc, a bomlás sebessége ennél savasabb közegben még nagyobb (J.Chem.Soc., Chem. Commun., 1979, 129).

Az (I) általános képletű vegyületek lényegében a prosztaciklinre jellemző hatásspektrumot mutatják. Így például 1–1000 gamma/ml koncentrációban gátolják az ADP-vel, arachidonsavval vagy kollagénnel kiváltott vérlemezke aggregációt. Viszont egyes képviselőik, mint a 4,4-dioxo-4-tia- PGI_2 -metilészter a PGI_2 -höz képest jelentős farmakológiai szelektivitást mutatnak. A vegyület szelektív, érterület függő vazodilatációt okoz macskán 0,05–1,0 mg/kg dózisban, míg szisztémás vérnyomáscsökkentő hatása és antiaggregációs hatása ilyen koncentrációban elhanyagolható.

A találmányunkban leírt (I) általános képletű vegyületek tehát olyan új prosztaciklin (PGI_2) származékok, melyek nem várt szelektivitást mutatnak a PGI_2 -höz

képest és annál lényegesen stabilabbak.

Találmányunk szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol A, B, R^2 és R^3 jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű vegyülettel – ahol R^4 jelentése arilcsoport, vagy szubsztituált arilcsoport és Q jelentése a fenti – kondenzálunk, majd a kapott (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q, A és B jelentése a fenti – hevítjük.

A szubsztituensek jelentése a továbbiakban mindig a fent megadott.

A (IV) általános képletű vegyületek előállítása irodalmi analógiák alapján elvégezhető (Tetrahedron, 33, 2019 (1977)).

A (III) általános képletű vegyületek szintén ismertek vagy irodalmi analógiák alapján előállíthatók (E.J. Corey et al., JACS 93, 1491 (1971)).

A (III) és (IV) általános képletű vegyületek kondenzálását bázis jelenlétében végezzük. Bázisként alkalmazhatunk alkálifém-hidroxidokat szerves lítium vegyületeket mint például butil-lítium vagy lítium-diizopropilamid vagy fémhidrideket mint például nátriumhibrid. A reakció során a (III) általános képletű vegyületre számítva 1,0–10 ekvivalens bázist alkalmazunk. Az alkálifém-hidroxidok alkalmazása esetén protikus oldószereket – mint víz alkoholok – illetve oldószerelegyeket – mint vizes tetrahydrofurán, vizes alkoholok – használunk. Míg a többi bázis alkalmazásánál aprotikus – mint dietil-éter tetrahydrofurán – vagy dipoláris aprotikus oldószereket – mint dietil-éter tetrahydrofurán – vagy dipoláris aprotikus oldószereket – mint hexametil-foszfonsav-triamid, dimetil-szulfoxid – használunk. A kondenzálást -80°C és 100°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Különösen előnyös, ha a kondenzálást nátrium-hidroxiddal metanol-víz oldószerelegyen $20-35^\circ\text{C}$ -on végezzük el.

A (II) általános képletű vegyületek hevítését $50-200^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószereként aromás oldószereket – mint benzol, toluol – halogénezett oldószereket – mint kloroform- vagy dipoláris aprotikus oldószereket – mint dimetil-formamid – használunk. Különösen előnyös, ha a hevítést dimetil-formamidban $110-130^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A hevítést oldószertmentes körülmények között is elvégezhetjük.

A fentiek szerint előállított (I) általános képletű vegyületek hidroxil-csoportjainak védőcsoportjait adott esetben eltávolíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatásai alapján gyógyászati készítmények hatóanyagaiként kerülhetnek alkalmazásra. Természetesen ilyen esetekben a szervetlen kationt tartalmazó sók közül csak a farmakológiailag elfogadhatók jöhetnek számításba. Ezen készítmények felhasználhatók olyan betegségek megelőzésére, illetve gyógyítására, mint a perifériás érbetegségek (arteriosclerosis obliterans, Bürger-kór, diabeticus angiopathia), a végtagok keringésének javítása, szívinfarktusban az infarktus nagyságának és a halálozások számának csökkentése.

Alkalmazhatók az anginás betegségek számos fajtájánál a rohamok számának és erősségének csökkentésére, különböző típusú egyéb keringési megbetegedések, például pulmonáris hypertensio és szívelégtelenség gyógyítására. Hatásuk értékes lehet az agyi ischaemiák prevenciójában

és gyógyításában. Felhasználhatók továbbá az asztma gyógyításában, a gasztrointesztinális rendszer fekély és egyéb megbetegedéseiben, máj- és hasnyálmirigy betegségeknél. Akut, szén-tetrakloriddal patkányokon kiváltott (1.6 mg/kg p.O.) májkárosítás esetében a szérum glutamát – oxalacetát transzamináz (SGOT) aktivitását az anyagok a következőképpen csökkentették:

5(Z)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter: 100 ug/kg i.p., 40%

5(E)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter: 100 ug/kg i.p., 20%

Alkalmas továbbá az extrakorporális keringéseknél (vese-hemodialízis, szívtüdő-gép) a trombocita veszteség megakadályozására önmagában vagy heparinnal kombinálva. Újabb felhasználás tumoros betegeknek a metasztázis gátlása. A készítményekkel végzett orvosi kezelésnél előny, hogy intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan és orálisan (gasztrointesztinálisan) is adagolható. Szükséges mennyiségük 0,0001–10 mg/kg. A pontos dózis a kezelendő elváltozástól, a megbetegedések súlyosságától, a gyógyszer odajutási sebességétől, a beteg, illetve a kezelendő szerv egyedi érzékenységtől és reagálási képességétől függ. A szükséges dózisokat, valamint a legcélszerűbb alkalmazási módot szakember szakismerete alapján könnyen meghatározhatja.

A gyógyászati készítmények előállításánál az ilyen készítmények elkészítésére szokásosan alkalmazott töltő, hígító, íz és illat befolyásoló, formulázást megkönnyítő, pH és ozmózisnyomás beállító, illetve stabilizáló, felszívódást elősegítő stb. adalékanyagokat használunk fel. Az előállított készítmények szilárdak (tabletták, kapszulák, drázsék, porok, labdacskok stb.), folyékonyak (infúziós, inhalációs vagy injekciós oldatok, borogató folyadékok, kanalas orvosságok, cseppek stb.) vagy folyékony készítmények (krémek, kenőcsök, balzsamok, kúpok stb.) lehetnek.

A leírásban ismertetett anyagok használhatók egyedüli hatóanyagként vagy más hatóanyaggal történő kombinációban.

1. példa

5-fenil-szulfonil-4,4-dioxo-4-tia-PGI₁-metilészter

1,091 g (4,44 mmól) (IV) általános képletű vegyület (ahol Q = CO₂R¹ csoport, R¹ = hidrogénatom, R⁴ = fenil csoport) és 1,2 g (4,03 mmól) (III) általános képletű vegyület (ahol R² jelentése n-C₅H₁₁ csoport, R³ = hidrogénatom, B = kémiai kötés, A jelentése transz-vinilén-csoport) 15 ml metanolos oldathoz szobahőmérsékleten 15 ml (15 mmól) 1 N nátrium-hidroxid oldatot adunk. A reakció 2 óra alatt lejár. Ezután a metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot nátrium-hidrogén-szulfáttal pH = 2–3 értékre megsavanyítjuk, és 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 2x20 ml telített só oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. A szárítószer eltávolítása után az etil-acetátos oldatot éteres diazometán oldattal 0 °C-on észterezzük. Az oldószer eltávolítjuk, majd etilacetát eluenssel 150 g Kieselgél adszorbensen kromatografáljuk, így 840 mg cím szerinti vegyületet izolálunk.

R_F = 0,33 (etil-acetát-aceton 3:1)

UV (EtOH): λ_{max} = 245 nm. lg ε = 4.000

2. példa

5(Z)- és 5(E)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter

529 mg (1.0 mmól) (II) általános képletű vegyület

(ahol Q CO₂R¹ csoport, R¹ = metil csoport, A = transz-vinilén csoport, R² = n-C₅H₁₁ csoport, R³ = hidrogénatom, B = kémiai kötés, R⁴ = fenil csoport) 10 ml dimetil-formammiddal készült oldatát 120 °C-n 3 órán át kevertetjük. A reakció lejárta után a reakcióelegyet 100 ml vízzel hígítjuk, 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 2x40 ml vízzel, 2x20 ml telített só oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk, végül rövid oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk. A kromatográfiát 60 g Kieselgél 60 adszorbensen, etil-acetát-aceton 6:1 eluáló eleggyel végezzük.

Így nyerünk 281 mg 5(E)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilésztert, 131 mg 5(Z)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilésztert, valamint 166 mg fenti izomerek keverékét.

5(E)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter

R_F = 0.31 (etil-acetát-aceton 3:1)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 5,7 (1H, s)
5,5–5,65 (2H, m)
4,9 (1H, m)
3,67 (3H, s)

5(Z)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter

R_F = 0,24 (etil-acetát-aceton 3:1)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 5,5–5,65 (1H, m)
5,22 (1H, s)
5,22 (1H, m)
3,64 (3H, s).

3. példa

5-fenil-szulfonil-4,4-dioxo-4-tia-PGI₁-metilészter-11,15-diacetát

529 mg (1 mmól) 5-fenil-szulfonil-4,4-dioxo-4-tia-PGI₁-metilésztert feloldunk 20 ml diklórometánban, hozzáadunk 404 mg (4 mmól) trietil-amint, 25 mg (0,2 mmól) 4-dimetil-amino-piridint és 310 mg (3 mmól) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet 20 percig kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 1 ml metanolt adunk hozzá. Újabb 10 perc kevertetés után a reakcióelegyet 100 ml éterrel hígítjuk, 10 ml 1 M-os nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 2x10 ml vízzel, 2x10 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószer vákuumban ledesztilláljuk. Így 650 mg (99 %) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olaj formájában.

R_F: 0,31 (hexán-aceton 3:1)

IR: (film): 3400, 1740, 1325, 1150, 1100, 1070

UV: (etanol): λ_{max}: 245 nm, log: 3.93

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 7,4–7,8 (6H, m)
5,5 (2H, m)
4,95, 5,1 (2H, m)
4,05 (1H, m)
3,75 (3H, s)
2,02, 2,11 (6H, s)
2,75–3,0 (4H, m).

4. példa

5(E,Z)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter-11,15-diacetát

605 mg (0,99 mmól) 5-fenil-szulfonil-4,4-dioxo-4-tia-PGI₁-metilészter-11,15-diacetátot feloldunk 6 ml dimetil-formamidban. A továbbiakban a 2. példa szerint járunk el. A nyers terméket hexán-aceton 3:1 arányú eleggyel kromatografáljuk.

Így a cím szerinti vegyületből

284 mg (58%) 5(E) izomert.

132 g (27%) 5(Z) izomert nyerünk szintelen olaj formájában.

5(E)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter-11,15-diacetát:

R_F: 0.38 (hexán-aceton 3:1)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 5,7 (1H, s)
5,55–5,65 (2H, m)
5,1–4,87 (2H, m)
4,11 (1H, m)
3,65 (3H, s)
2,04, 2,17 (6H, s)

5(Z)-4,4-dioxo-4-tia-PGI₂-metilészter-11,15-diacetát

R_F: 0.26 (hexán-aceton 3:1)

¹H NMR (CDCl₃, δ, ppm): 5,5–5,65 (2H, m)
5,05–4,85 (2H, m)
5,22 (1H, s)
4,05 (2H, m)
3,64 (3H, s)
2,17, 2,05 (6H, s)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új, optikailag aktív vagy racém 4,4-dioxo-4-tia-PGI₂ analogonok – ahol Q jelentése – CO₂ R¹ csoport, ahol R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, A jelentése cisz- vagy transz- vinilén-csoport, R² jelentése 3–7 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkanoilcsoport, B jelentése kémiai kötés –

előállításra, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R², R³, A és B jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű vegyülettel – ahol R⁴ jelentése arilcsoport vagy szubsztituált arilcsoport,

5 és Q jelentése a fenti – kondenzálunk, a kapott (II) általános képletű vegyületet – ahol R¹, R², R³, R⁴, Q, A és B jelentése a fenti – hevítjük, majd adott esetben a hidroxilcsoportok védőcsoportjait eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a (III) általános képletű vegyületet – ahol R², R³, A és B jelentése a fenti – a (IV) általános képletű vegyülettel – ahol R⁴, R¹ és Q jelentése a fenti – bázis jelenlétében -80 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten kondenzáljuk.

15 3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy bázisként alkálifémhidroxidokat, lítiumvegyületeket, vagy fénhidrideket alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületet – ahol R¹, R², R³, R⁴, Q, A és B jelentése a fenti – oldószerben vagy oldószermentes körülmények között 50–200 °C közötti hőmérsékleten hevítjük.

5. Eljárás véralvadásgátló és szelektív vérnyomáscsökkentő gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1.–4. igénypontok bármelyike szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R¹, R², R³, A, B és Q jelentése a fenti – az ilyen készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott töltő, hígító, íz és illat befolyásoló, formulázást megkönnyítő, pH és ozmózisnyomást beállító, illetve stabilizáló, felszívódást elősegítő és/vagy formulázási segédanyagok felhasználásával gyógyászati készítménnyé készítünk ki.

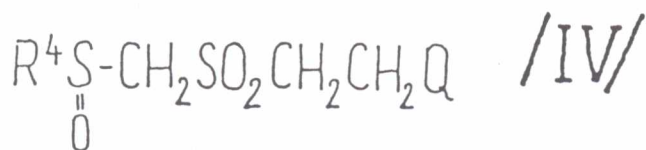
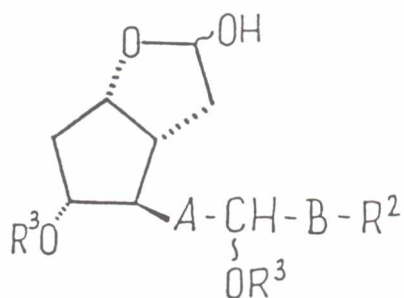
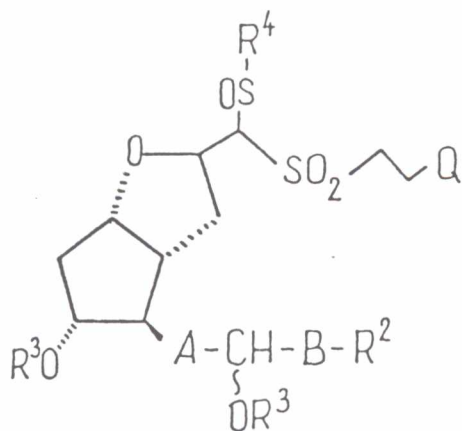
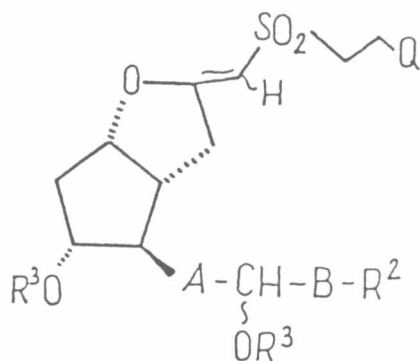
1 db rajz

191 216

Nemzetközi osztályozás: C 07 D 307/935

C 07 C 177/00

A 61 K 31/557



(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLTMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLTMÁNY

B

(11)

192909

Bejelentés napja: (22) 1985.01.17. (21) (195/85)

Közzététel napja: (41) (42) 1986.07.28.

Megjelent: (45) 1988.06.30.

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₄

C 07 D 407/04

C 07 C 177/00

A 61 K 31/557

Feltalálók: (72)

dr. Galambos Géza, 15%, dr. Ivanics József, 15%,
Dormán György, 10%, Kánay Károly, 10%,
dr. Tömösközi István, 15%, dr. Kovács Gábor, 10%,
dr. Stadler István, 5%, dr. Kőrmöczy Péter, 5%,
dr. Hadházy Pál, 5%, dr. Virág Sándor, 5%,
dr. Kiss Miklós, 5%, Budapest

Szabadalmas: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt., Budapest

(54) ELJÁRÁS INTERFURANILÉN-PROSZTACIKLIN SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISÉRE

1

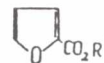
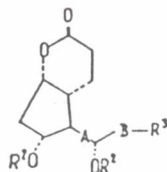
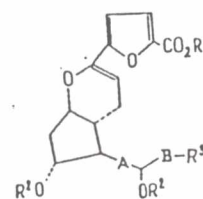
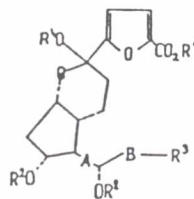
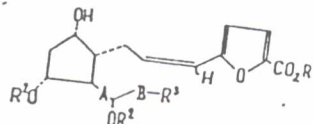
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű racém vagy optikailag aktív interfuranilén-prosztaciklin származékok előállítására oly módon, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet egy E-X általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd az így kapott (IIa) általános képletű vegyületet bázissal kezeljük, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet egy F-Y általános képletű reagenssel reagáltatunk, majd a kapott (IIb) általános képletű vegyületet oxidálószerrel kezeljük, vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű reagenssel bázis jelenlétében reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű származékot savkatalizátor jelenlétében hevítjük, majd adott esetben a hidroxilcsoport és/vagy a karboxilcsoport védőcsoportjait eltávolítjuk és/vagy adott esetben sót képzünk.



A találmány tárgyát az (I) általános képletű, gyógyászatiilag hasznosítható biológiai aktivitással rendelkező új inter-furani-lén prosztaciklin származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárás képezi.

Az (I) általános képletben a helyettesítők jelentése az alábbi:

- R^1 hidrogénatom, vagy 1-4 szénatom-számú alkilcsoport, vagy szervetlen kation protonált formája,
 R^2 hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú alkanoilcsoport, vagy tetrahidropiranyl-csoport,
 R^3 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, vagy 5-7 szénatomos cikloalkil-csoport,
A transz $-CH=CH-$ vagy $-CH=C-$ csoport,
B kémiai kötés, vagy $-CH_2-$ csoport.

A találmány tárgyát képező eljárással előállított vegyületek racemátok vagy optikailag aktív származékok lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket - ahol az R^1 , R^2 , R^3 , A, B és R^5 jelentése a fenti - úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^3 , A és B jelentése a fenti - egy E-X általános képletű - ahol

E jelentése halogénatom, savamid-csoport, savimidcsoport,

X jelentése halogénatom - vegyülettel reagáltatunk, majd az így kapott (IIa) általános képletű vegyületet - ahol

R^1 , R^2 , R^3 , A, B és X jelentése a fenti - bázissal kezeljük, vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^3 , A, és B jelentése a fenti - egy F-Y általános képletű - ahol

Y jelentése R^4 -Se-csoport,

R^4 jelentése fenilcsoport, halogénnel vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
F jelentése halogénatom, vagy 1-4 szénatomszámú acilcsoport -

vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott (IIb) általános képletű vegyületet - ahol

R^1 , R^2 , R^3 , A, B és Y jelentése a fenti - oxidálószerrel kezeljük, vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet - ahol R^2 , R^3 , A és B jelentése a fenti - egy (VI) általános képletű reagenssel - ahol R^1 jelentése a fenti - bázis jelenlétében reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű származékot - ahol

R^1 , R^2 , R^3 , A, és B jelentése a fenti,
 R^4 jelentése hidrogénatom - közvetlenül vagy kívánt esetben a megfelelő alkohollal való reagáltatás útján olyan (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk, - ahol

R^4 jelentése 1-4 szénatomszámú alkil-csoport -

majd az utóbbi (IV) általános képletű vegyületeket sav-katalizátor jelenlétében hevítjük.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek a fiziológiailag igen jelentős természetes anyag, a prosztaciklin (PGI_2) stabil és szelektív farmakológiai hatással rendelkező analogonjainak tekinthetők.

Az emlős szervezetekben széleskörűen előforduló arachidonsav metabolitot, a prosztaciklint (PGI_2) 1976-ban fedezték fel. Az anyag számos gyógyászatiilag értékesíthető biológiai hatással rendelkezik, így például gátolja a vérlemezkék aggregációját, csökkenti a vérnyomást és tágítja a légutakat, csökkenti a gyomorsavszekréciót. Különböző szervezetekben gyomorban, májban, szívben, vesében u.n. citoprotektív hatású, azaz a szerveket ért különböző károsító hatások destruktív következményeit kivédi, illetve gyógyítja.

A PGI_2 fent említett előnyös farmakológiai hatásával számos összefoglaló közlemény foglalkozik (például: Flohé és munkatársai: *Arzneimittel Forschung* 33, 1240 /1983/; S. Moncada és J. R. Vane: *J. Med. Chem.* 23, 591 /1980/; W. Bartman és munkatársai: *Angewandte Chemie, Int. Ed. Engl.* 21, 751 /1982/; R. F. Newton és munkatársai: *Synthesis* 1984, 449).

A PGI_2 előnyös farmakológiai hatásait ma már a klinikumban is hasznosítják. Nátrium-sóját a Wellcome cég Flolan, az UPJOHN cég pedig Cycloprostin néven hozta forgalomba 1983 folyamán [*Drugs of Today* 19, 605 /1983/] az alábbi indikációkban: kardiopulmonáris by pass eljárások, perfúzió májelégtelenség esetén, vese hemodialízis.

Azonban a PGI_2 felhasználás során komoly problémákat okoz az anyag rendkívüli labilitása [A. J. Kresge és munkatársai: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1979, 129]. A molekula legérzékenyebb pontja az enoléter funkciós csoport, melynek főbb kémiai és biológiai stabilizálási elveit az előbbi összefoglaló közlemények adják meg.

A találmányunk tárgyát képező (I) általános képletű inter-furani-lén prosztaciklin analogonok a természetes PGI_2 -nél lényegesen stabilisabb vegyületek, melyek az irodalomban eddig nem közölt módon vannak stabilizálva. Stabilizálásuk alapja újszerű kémiai szerkezetükben rejlik. Felső gyűrűjük a természetes prosztaciklintól eltérően nem öt-, hanem hatlagú. Ebben található a szokatlan endociklusos enoléter funkció, melyet a felső láncba beépített aromás gyűrűvel stabilizáltunk. Ez utóbbi hatását az elektronrendszer delokalizációjával fejtik ki.

Az újszerű módon stabilizált (I) általános képletű vegyületek meglepő módon a természetes prosztaciklinre (PGI_2) jellemző hatásspektrumot mutatják, azonban lényegesen nagyobb stabilitás és szelektívebb hatásmód mellett. Előállításuk az előzőekben ismertetett a., b. és c. módszerekkel végezhe-

tő, melyek fogantatási módjait az alábbiakban részletesen is megadjuk.

a) Egy (III) általános képletű vegyületet az EX általános képletű halogénezőszerszerrel -20 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A reakciót szerves oldószerben, előnyösen éter-típusú oldószerben - mint például di-
etil-éter, tetrahydro-furán, dioxán - vagy halogénezett szénhidrogénekben - mint például diklórmétán, kloroform, szén-tetraklorid - vagy dipoláris-aprotikus oldószerekben - mint például acetonitril - vagy alkoholokban - mint például metanol, etanol - vagy aromás oldószerekben - mint például benzol, toluol - valamilyen szervetlen bázis, előnyösen alkálifém-karbonát - mint például nátrium-, kálium-karbonát - vagy alkálifém - hidrogén-karbonát - mint például nátrium-hidrogén-karbonát - jelenlétében, vagy anélkül végezzük.

A reakciólépés igen előnyös fogantatási módja, ha EX reagensként N-bróm-szukcinimidet, oldószerként diklór-metánt használunk és a reakciót bázis nélkül szobahőmérsékleten végezzük.

Az ilyen módon előállított (IIa) általános képletű vegyületeket ezt követően oldószerben vagy anélkül - valamilyen szerves vagy szervetlen bázissal végzett HX eliminációval - ahol H jelentése hidrogénatom, X jelentése halogénatom - az (I) általános képletű inter-furanilén-prosztacliklin származékokká alakítjuk. Az eliminációs reakciót 0 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 80-120 °C-on végezzük. Szerves bázisként előnyösen amidin típusú bázisokat - mint például diaza-biciklo-undecánt (DBU), diaza-biciklo-nonánt (DBN) - vagy tercier amint - mint például trietil-amin - aromás bázisokat - mint például piridin - alkálifém alkoxidokat - mint például nátrium-metoxid, -etoxid, kálium-tercier-butoxid - alkalmazunk. Szervetlen bázisként előnyösen alkálifém-hidroxidokat - mint például kálium-, nátrium-hidroxid - alkalmazunk. Oldószerként szervetlen oldószereket - mint például vizet - szerves oldószereket, előnyösen alkoholokat - mint például metanol, etanol - vagy aromás oldószereket - mint például benzol, toluol - vagy dipoláris aprotikus oldószereket - mint dimetil-szulfid - használunk. Az eliminációs reakciót legelőnyösebb benzol vagy toluol oldószerben DBN vagy DBU bázis segítségével 80-120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

b) Egy (III) általános képletű vegyületet egy FY általános képletű reagenssel reagáltatjuk. A fenti reakciót -80 és +50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen -78 °C-on oldószerben végezzük, melynek eredményeképpen (IIb) általános képletű vegyületet kapunk. Oldószerként előnyösen halogénezett szénhidrogénekben - mint például diklór-metán, kloroform - vagy aromás oldószereket - mint például benzol, toluol - vagy alkoholokat - mint metanol, etanol - használunk. A

reakciót szervetlen bázis, előnyösen alkálifém-karbonát mint, például nátrium-karbonát, kálium-karbonát - alkálifém-hidrogén-karbonát - mint például nátrium-hidrogén-karbonát - jelenlétében vagy anélkül végezzük. A fenti reakció legelőnyösebb fogantatási módja, ha a (III) általános képletű vegyületet fenil-szelenil-kloriddal - ekkor az FY általános képletben F jelentése C_6H_5-Se , Y jelentése klóratom - diklór-metán oldószerben -60 °C és -80 °C közötti hőmérsékleten bázis alkalmazása nélkül hajtjuk végre. Ezt követően az így kapott (III) általános képletű vegyületet az irodalomból jól ismert oxidációs-eliminációs reakcióssal (D. L. J. Clive: Tetrahedron, 34, /1949/ /1978/; H. J. Reich, Accts. Chem. Res., 12, 22 /1979/) alakítjuk a kívánt (I) általános képletű célvegyületté. Ennek során oxidálószerként előnyösen szervetlen peroxidokat - mint például hidrogén-peroxid, perjód-sav, nátrium-meta-perjodát - vagy szerves peroxidokat - mint például peracetsav, meta-klór-perbenzoesav, tercier-butil-hidroperoxid - alkalmazunk. Oldószerként szervetlen oldószereket - mint például víz - vagy szerves oldószereket, előnyösen halogénezett szénhidrogénekben - mint például diklór-metán, kloroform - vagy alkoholokat - mint például metanol, etanol - vagy éter-típusú oldószereket - mint például di-
etil-éter vagy előbbieket keverékét használjuk. Az oxidációs-diminációs reakciót -40 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0-25 °C-on, szervetlen bázis - előnyösen alkálifém-karbonát - mint például nátrium-karbonát - alkálifém-hidrogén-karbonát - mint például nátrium-hidrogén-karbonát - jelenlétében vagy anélkül végezzük. Az oxidációs reakció a fent megadott körülmények között feltehetően a megfelelő szelenoxidot eredményezi. Ezt az anyagot azonban nem lehet detektálni, mivel - az irodalmi adatokkal összhangban - feltehetően a reakció körülmények között azonnal egy (I) általános képletű vegyületté alakul.

Az oxidációs-eliminációs lépést legelőnyösebben víz-metanol oldószerelegyen 0 és 25 °C közötti hőmérsékleten nátrium-meta-perjodáttal nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében végezzük.

Az a., és b., módszerekben kiindulási anyagként használt (III) általános képletű PGF₂ analógok az irodalomban ismert eljárásokkal állíthatók elő (lásd például M. P. L. Caton: Tetrahedron, 35 2705 /1979/ és az ott idézett irodalmak).

c) Egy (V) általános szerkezetű laktont egy (VI) általános képletű furánszármazékkal reagáltatunk. A reakciót oldószerben, előnyösen éter típusú oldószerekben - mint például di-
etil-éter, tetrahydro-furán - vagy dipoláris-aprotikus oldószerben - mint például hexa-metil-foszforsav-triamid - vagy ezek keverékében -80 és 25 °C között, előnyösen -78 °C hőmérsékleten bázis, előnyösen vala-

milyen alkil-lítium - mint például n-butil, terc-butil-lítium - vagy valamilyen alkálifém-hibrid - mint például nátrium-, dimzil-nátrium - vagy valamilyen lítium-alkil-amid - mint például lítium-diizopropilamid, lítium-diciklohexil-amid - jelenlétében végezzük. A felhasznált bázis mennyisége: 1-3 ekvivalens. A reakciót legelőnyösebben -78 °C-on, tetrahidro-furánban 1 ekvivalens n-butil-lítium segítségével végezzük. Az ily módon nyert (IV) általános képletű származékot 50 és 200 °C közötti hőmérsékleten előnyösen 70-90 °C hőmérsékleten, valamilyen szerves oldószerben, előnyösen aromás oldószerben - mint például benzol, toluol, xilol - klórozott oldószerben - mint például diklór-metán, kloroform, diklór-etán - vagy oldószer nélkül szerves sav katalizátor, előnyösen aromás szulfonsav - mint például p-toluol-szulfonsav - vagy aromás szulfonsav szerves bázissal képzett sója - mint például piridinium-tozilát - jelenlétében melegítjük. A reakció során képződött vizet vízelválasztó feltét alkalmazásával távolítjuk el. A fenti eljárás során (I) általános képletű inter-furanilén prosztaciklin analogonokat kapunk. A reakciót legelőnyösebben 70-90 °C hőmérsékleten, piridinium-tozilát katalizátor jelenlétében, benzolban végezzük.

A c) eljárásban kiindulási anyagként használt (V) általános képletű laktonok részben az irodalomból ismertek (lásd például R. A. Johnson, E. G. Nidy, J. Org. Chem. 45, 3802 /1980/), részben ismert eljárások analógiájára előállíthatók.

Az a., b.) és c.) eljárásokban leírt előállítási módok során keletkező (I) általános képletű vegyületekből adott esetben az R¹ és R² védőcsoportokat - ahol R¹ és R² jelentése hidrogénatomtól különböző - az irodalomban ismert módszerekkel távolíthatjuk el. Továbbá adott esetben előállíthatjuk az (I) általános képletű vegyületek sóit is.

A fenti módszerekkel előállított találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek stabilitását a PGI₂-Na sóval hasonlítottuk össze. Ez utóbbi igen labilis vegyület, felezési ideje pH = 7,4 értéknél csupán 3-4 perc. A szabad sav (PGI₂) még nagyobb fokú labilitása miatt elő sem állítható (R. A. Johnson és munkatársai: J. Am. Chem. Soc. 100, 7690 /1978/). A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek stabilitása ennél lényegesen magasabb. Egyik képviselőjük, a 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF_{2α} pH = 7,4 értéknél szabad sav formában 12 óráan át számottevő bomlás nélkül eltartható. Míg -20 °C-on tárolva legalább egy hónapig 10% alatti bomlás mellett tárolható.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiaiul egyik legaktívabb képviselője a 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF_{2α}, melynek hatására a következő adatok jellemzők:

1.) Vérlemezke displazmán 2 μM ADP-vel kiváltott véraggregáció gátlása
D₅₀ = 20 ng/ml (humán PRP),
ID₅₀ = 350 ng/ml (nyúl PRP)

2.) Altatott macskán i.v. bolus adagolás mellett kiváltott vérnyomás csökkentő hatás
ED₅₀ = 14 μg/testsúly kg.

Mind a vérlemezke aggregációt gátló, mind pedig a hipotenzív tulajdonságok a referens PGI₂ hatásainál közelítőleg egy nagyságrenddel magasabb koncentrációnál jelennek meg.

Az előbbieken túlmenően a találmány szerinti vegyületek széleskörű citoprotektív hatással is rendelkeznek, mégpedig a miokardiális és a gasztrointesztinális területen, valamint a májkárosodások vonatkozásában. E-mellett egyéb farmakológiai aktivitással is rendelkeznek: elernyesztik a tengeri malac tracheát és gátolják a patkányokon kiváltott tumorok metasztázisát is.

Az előbbieken ismertetett farmakológiai profilnak megfelelően a találmányban leírt (I) általános képletű vegyületek hatásosan alkalmazhatók extrakorporális keringésekben (vesehemodialízis, szív-tüdő-gép, stb.) trombocita veszteség nélküli véraggregáció gátlására, önmagukban vagy heparinnal kombinálva. Az anyagok alkalmazhatók perifériális érbetegségeket (atherosclerosis obliterans, Búrgér-kór, diabetikus angiopathia, Raynaud-kór) megelőzésére, illetve gyógyítására.

Az anyagok csökkentik a szívinfarktusos területek nagyságát, a halálozás arányát. Az anginás megbetegedések egyes fajtáinál csökkentik az anginás rohamok számát és erősségét. Az anyagok bronchodilatátor hatásukkal összhangban előnyösen alkalmazhatók asztmás rohamok számának csökkentésére. Eredményesen használhatók gasztrointesztinális citoprotektív hatásuk eredményeképpen fekélybetegségek kezelése során. Ezeknek az anyagoknak a használatával elérhető a tumorok szétterjedésének megakadályozása (műéti beavatkozások után).

A készítményekkel végzett orvosi kezeléseknél előny, hogy az intravénás, szubkután és intramuszkuláris adagolási mód mellett gasztrointesztinálisan, azon belül perorálisan is adható. Szükséges mennyiségük 1 ng/testsúly kg - 10 mg/testsúly kg. A pontos dózis a kezelendő elváltozástól, a megbetegedés súlyosságától, a gyógyszer odajutási sebességétől, a beteg illetve a kezelendő szerv egyedi érzékenységtől és reagálási képességtől függ. A szükséges dózisokat, valamint a legcélszerűbb alkalmazási módot szakember szakismeretei alapján könnyen meghatározhatja.

A gyógyászati készítmények előállításánál az ilyen készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott töltő, hígító és illat befolyásoló, formulázást megkönnyítő, pH és oz-

móziányomást beállító, illetve stabilizáló, fel-szívódást elősegítő stb., adalékanyagokat használunk fel. Az előállított készítmények szilárdak (tabletták, kapszulák, drazsék, lab-dacsok stb.) folyadékok (kanalas orvosságok, cseppek stb.) vagy félfolyékony készítmé-nyek (krémek, kenőcsök, balzsamok, kúpok stb.) lehetnek.

A jelen bejelentésünkben leírt anyagok használhatók egyedüli hatóanyagként vagy más hatóanyaggal történő kombinációban.

Találmányunk további részleteit a kö-vetkező példákban ismertetjük anélkül, hogy oltalmi igényünket ezekre korlátoznánk.

1. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-6-fenilszenil-PGF_{1 α} metil-észter

(IIb általános képlet, ahol X = Ph-Se-csoport, R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH- B = kó-miai kötés)

2,7 g (6,88 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-PGF_{1 α} metilészter (III általá-nos képlet, ahol R¹ = metilcsoport, R² = hid-rogénatom, R³ = n-C₄H₉ gyök, B = kémiai kötés) 100 ml metilén-klorid oldatában szuszpendálunk 700 mg nátrium-hidrogén-karbonátot és eh-hez -78 °C-on 1,63 g (8,26 mmól) fenilazele-nil-klorid 30 ml metilén-kloriddal készült ol-datát csepegtetjük be 10 perc alatt. A reak-ció 90 perc alatt lejártszódik. A reakcióelegy-hez ekkor hozzáadunk 500 ml étert, a kapott sárga oldatot sorban kirázzuk 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 100 ml vízzel, 100 ml telített sóoldattal, végül mag-nézium-szulfáton szárítjuk.

Rövid oszlop-kromatográfia segítségével (100 g Kieselgél G szilikagél, gradiens elució 2 hexán - 1 aceton elegyről változik 1 hexán - 1 aceton elegyre/1450 mg cím szerinti ve-gyületet izolálunk sárgásfehér kristályok formájában.

Op: 86-88 °C.

R_f (etil-acetát): 0,45

UV (EtOH): λ_{max} = 260 nm, log ϵ = 4,210

2. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF₁ metil-észter

(I általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

1400 mg (2,56 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-6-fe-nilszenil-PGF₁ metilészter (IIb általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidro-génatom, R³ = (CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, X = Ph-Se-gyök) 50 ml me-tanolos oldathoz 1 ml telített nátrium-hid-rogénkarbonát oldatot adunk, majd 0 °C-on részletekben hozzáadagolunk 820 mg (3,84 mmól) nátrium-metaperjodátot. A reakcióele-gyet 1 óra hosszat kevertetjük 0 °C-on, majd 4 óra hosszat szobahőmérsékleten. A reakcióidő letelte után az elegyet nuccsoljuk, A csapadékot 2x10 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrlethez adunk 400 ml etil-acetátot és sor-ban kirázzuk 50 ml vízzel, 50 ml telített só-oldattal és trietil-amin jelenlétében magnézi-um-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolí-tása után az anyagot rövid-oszlop kromatog-ráfia segítségével (200 g Kieselgél G szilika-gél, gradiens elució 2 hexán - 1 aceton elu-eneről 1 hexán - 1 aceton eluensre) tisztít-juk. 425 mg cím szerinti vegyületet izolálunk sárgásfehér kristályok formájában.

Op: 114-117 °C

R_f (1 hexán - 1 aceton) = 0,62

UV (EtOH) λ_{max} = 326 nm log ϵ = 3,93; 301 nm log ϵ = 4,14

3. példa

2' 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF_{1 α}

(I általános képlet, ahol R¹ hidrogénatom, R² = hidrogénatom, R₃ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

400 mg (1,02 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-di-dehidro-PGF_{1 α} metilészter (I általános ké-plet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogén-atom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 10 ml metanolal készült ol-datához 5 ml (1M, 5 mmól) vizes nátrim-hid-roxid oldatot adunk. 3 órás szobahőmérsék-leten történő kevertetés után a metanolt csökkentett nyomáson fűtés nélkül lepárol-juk. A lepárlási maradékot 5 °C-ra hűtött ol-dószerekkel rázzuk ki. Először hozzáadunk 25 ml étert és 30 ml vizet, majd az éteres fázist elválasztjuk. A vizes fázist ismételtén mossuk 20 ml éterrel, majd pH = 3-4 értékre savanyítjuk kb. 8 ml vizes nátrium-hidro-gén-szulfát oldattal. A vizes fázist kirázzuk 2x25 ml éterrel, majd az egyesített szerves fázisokat mossuk 2x10 ml telített sóoldattal, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepár-lással 292 mg tiszta cím szerinti vegyületet nyerünk, sárgásfehér kristályok formájában.

Op: 108-110 °C

R_f (20 benzol - 10 dioxán - 1 ecetsav): 0,30

UV (EtOH): λ_{max} = 295 nm, log ϵ = 4,16

λ_{max} = 235 nm, log ϵ = 3,93

4. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-
-epoxi-9-dezoxi-6-jód-PGF1α metilészter

(IIa általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, X = jód-atom)

528 mg (1,40 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-PGF₂ - metilészter (III általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 20 ml diklórmetános oldatához 10 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot adunk és erőteljes keverés közben 0 °C-on 310 mg (1,22 mmól) jód-ot adagolunk részletekben a rendszerhez. 1 óra reakcióidő után a reakcióelegyhez adunk 10 ml nátrium-tioszulfát oldatot, kevertetjük további 15 percet, majd 100 ml etil-acetátot adunk a rendszerhez. Ezután a szerves fázist sorban kirázzuk 10 ml nátrium-tioszulfát oldattal, 10 ml vízzel és 10 ml telített sóoldattal, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. A reakcióelegyet rövid oszlop kromatográfia segítségével (50 g Kieselgél G, gradiens elúció 2 hexán - 1 aceton elegyről 4 hexán - 3 aceton elegyre) tisztítjuk. Ily módon izolálunk 280 mg cím szerinti vegyületet sárgás olaj formájában.

R_f (2 aceton - 1 hexán): 0,64

UV (EtOH): λ_{max} = 256 nm, log ε = 4,25

5. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-
-epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF1α- metil-
észter

(I általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄H₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, X = jód-atom)

823 mg (1,63 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-6-jód-PGF₁ - metilészter (IIa általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, X = jód-atom) 10 ml toluolos oldatához 3 ml diaza-biciklo-undecént (DBU) adunk és 60 °C-on kevertetjük 3 órán keresztül, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet felhígítjuk 100 ml hideg etil-acetáttal, kirázzuk 2x10 ml hideg nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, majd 10 ml vízzel, végül 10 ml telített sóoldattal és trietil-amin jelenlétében magnézium-szulfáton szárítjuk. Rövid oszlop kromatográfia segítségével (100 g Kieselgél G szilikagél, 1% trietil-amin tartalmazó etil-acetátot eluensben) nyerünk 362 mg cím szerinti vegyületet, melynek fizikai tulajdonságai megegyeznek az 1. példában megadottakkal.

6. példa

11, 15-bisz(tetrahidropiránil)-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5-hidroxi-PGF1α- metil-
észter

(IV általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = tetrahidropiránil-csoport, R³ = (CH₂)₄CH₃, R⁴ = hidrogénatom, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

300 mg (2,67 mmól) 2-furán-karbonsav (VI általános képlet, ahol R¹ = hidrogénatom) 25 ml tetrahidro-furánnal készült oldatához -78 °C-on cseppenként hozzáadagoljuk 2,2 ml (2M, 4,4 mmól) n-butillítium hexános oldatát, majd ezen a hőmérsékleten kevertetjük 40 percen keresztül. Ezután 303 mg (0,68 mmól) 3-oxo-7β-(3'-tetrahidro-pirániloxi-1'-oktén-1'-il)-8α-tetrahidro-pirániloxi-2-oxa-biciklo[4.3.0]nonán (V általános képlet, ahol R² = tetrahidro-piránil-csoport, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 14 ml tetrahidro-furánnal készült oldatát csepegtetjük be -78 °C-on. 30 percet ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd 1 óra alatt a hőmérsékletet fokozatosan 0 °C-ra emeljük és a reakciót 20 ml vízzel leállítjuk. Ezután 40 ml étert adunk a rendszerhez, és a szerves fázist további 20 ml 0,1 N nátrium-hidroxid oldattal és 20 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázisokat 20 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázisokat 20 ml nátrium-hidrogén-szulfát oldattal pH = 3-4 értékre savanyítjuk, kimossuk 2x40 ml éterrel, végül az egyesített szerves fázisokat mossuk 10 ml vízzel, majd 10 ml telített sóoldattal. A szerves fázishoz ezután 0 °C-on 10 ml éteres diazometánt adunk és 5 percet kevertetjük, végül magnézium-szulfát fölött megsűrítjük. Rövid oszlop kromatográfia segítségével (25 g Kieselgél G szilikagél, 2 hexán - 1 etil-acetát eluens) izolálunk 69 mg cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában.
R_f (1 hexán - 1 etil-acetát): 0,40
UV (EtOH): λ_{max} = 255 nm, log ε = 4,200

7. példa

50 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-
-epoxi-9-dezoxi-5-metoxi-PGF1α- metilészter

(IV általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, R⁴ = metil-csoport, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

328 mg (0,58 mmól) 11,15-bisz-tetrahidro-piránil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5-hidroxi-PGF₁ - metilészter (IV általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = tetrahidro-piránil-csoport, R³ = -(CH₂)₄CH₃, R⁴ = hidrogénatom, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 5 ml metanolos oldatához katalitikus mennyiségű piridinium-tolilátot adunk és a homogén oldatot egy éjszakán át kever-

teljük. Ezután a reakcióelegyhez 50 ml etil-acetátot adunk, majd mossuk sorban 8 ml vízzel, 8 ml telített sóoldattal és magnézium-szulfáton trietil-amin jelenlétében szárítjuk. Rövid oszlop kromatográfia segítségével (20 g Kieselgél G szilikagél, eluens 1 hexán - 1 acetón) izolálunk 197 mg cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában. Vékonyréteg-kromatográfia szerint az anyag két izomer keveréke: R_f (1 hexán - 1 acetón): 0,33 és 0,27

8. példa

11, 15-diacetil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5-metoxi-PGF 1α -metilészter

(IV általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = acetyl-csoport, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, R^4 = metil-csoport, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

183 mg (0,43 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5-metoxi-PGF 1 -metilészter (IV általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, R^4 = metil-csoport, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 10 ml metilén-kloridos oldathoz hozzáadunk 1 ml trietil-amin és 0,2 ml (2,12 mmól) ecetsavanhidridet. A homogén oldatot egy éjszakán át állni hagyjuk, majd 5 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és 15 percig erőteljesen kevertjük. Ezután 50 ml etil-acetátot adunk hozzá, majd a szerves fázist sorban kirázzuk 10 ml nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 10 ml vízzel, 10 ml telített sóoldattal és magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlással kapunk 193 mg cím szerinti terméket, ami további tisztítás nélkül átalakítható. R_f = 0,21 (2 hexán - 1 etil-acetát).

9. példa

11, 15-diacetil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF 1α -metilészter

(I általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = acetyl-csoport, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

138 mg (0,27 mmól) 11,15-diacetil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5-metoxi-PGF 1 -metilészter (IV általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = acetyl-csoport, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, R^4 = metil-csoport, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 15 ml benzol oldathoz adunk 5 mg (0,02 mmól) piridinium-p-toluol-szulfonátot és vízelőtávolítás közben visszafolyatás közben forraljuk 30 percen keresztül. Ezután 1 ml trietilamin adunk a rendszerhez, majd be-

párlás után kromatográfiával tisztítjuk. Rövid oszlop kromatográfiai segítségével (20 g Kieselgél G szilikagél, 2 hexán - 1 etil-acetát) izolálunk 53 g cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában.

R_f (2 hexán - 1 etil-acetát): 0,28

UV (EtOH): λ_{max} : 237 nm log ϵ = 3,97

λ_{max} : 302 nm log ϵ = 4,16

10. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF 1α

(I általános képlet, ahol R^1 = hidrogénatom, R^2 = hidrogénatom, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

105 mg (0,22 mmól) 11,15-diacetil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF 1 -metilészter (I általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = acetyl-csoport, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 5 ml metanolal készült oldathoz 1 ml (1 mmól, 1M) vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és két napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A metanolat vákuumban szobahőmérsékleten eltávolítjuk, majd a bepárlási maradékot a következő hidrog oldószerekkel rázzuk ki. Hozzáadunk 20 ml étert, 20 ml vizet, a vizes fázist ismételtelen mossuk 10 ml éterrel, majd pH 3-4 értékre savanyítjuk kb. 1,2 ml nátrium-hidrogén-szulfát oldattal. A vizes fázist ki-rázzuk 2x25 ml éterrel, majd az egyesített éteres fázist mossuk 2x5 ml telített sóoldattal, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlással nyerünk 13 mg cím szerinti vegyületet, mely további tisztítást nem igényel. Az anyag fizikai állandói megegyeznek a 3. példában megadottakkal.

11. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF 1α -metilészter

(I általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés)

94 mg (0,20 mmól) 11,15-diacetil-2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-PGF 1 -metilészter (I általános képlet, ahol R^1 = metil-csoport, R^2 = acetyl-csoport, R^3 = $-(CH_2)_4CH_3$, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 3 ml metanol oldathoz 1 ml (1M, 1 mmól) metanolos nátrium-metoxid oldatot adunk és szobahőmérsékleten 3 órán át kevertetjük. Ezután 50 ml étert adunk hozzá és hidegen kirázzuk 8 ml vízzel, 2x8 ml telített sóoldattal, végül magnézium-szulfáton szárítjuk. Rövid oszlop kromatográfia segítségével (10 g Kieselgél G

szilikagél, 2 hexán - 1 acetone) izolálunk 63 g cím szerinti vegyületet, mely minden szempontból megegyezik a 2. példában megadott anyaggal.

12. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-6-bróm-PGF 1α - metilészter

(IIa általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, X = bróm-atom)

87 mg (0,2 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-PGF 1α - metilészter (III általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = -(CH₂)₄CH₃, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés) 3 ml diklórmétános oldathoz 60 mg (0,33 mmól) N-bróm-szukcinimidet adunk és 3 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet előzetes tisztítás nélkül rövid oszlop kromatográfia segítségével (20 g Kieselgél G, 1 diklórmétán - 1 acetone) választjuk el és 50 mg cím szerinti vegyületet izolálunk.

R_f (1 hexán - 1 acetone): 0,23

UV (EtOH): λ_{max} = 258 nm, log ϵ = 4,18

13. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-6-fenilszelenil-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF 1α - metilészter

(II általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = ciklopentil-csoport, A = transz-CH=CH-, B = kémiai kötés, Y = C₆H₅-Se-csoport)

2,60 g (6,66 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-PGF 1α - metilészter (III általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, A = -CH=CH-csoport, R³ = ciklopentil-csoport, B = kémiai kötés) 100 ml diklórmétános oldatában szuszpendálunk 2798 mg nátriumhidrogén-karbonátot és 30 perc alatt -78 °C hőmérsékleten 1,912 g (9,99 mmól) fenil-szelenil-klorid 30 ml diklórmétánnal készült oldatát csepegtetünk hozzá. További 30 perces keverés után a reakcióelegyhez 5 ml trietil-amint adunk, majd engedjük szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 500 ml éterrel hígítjuk, majd sorban kirázzuk 70 ml vízzel és 70 ml telített sóoldattal. Rövid-oszlop-kromatográfia segítségével (250 g Kieselgél G szilikagél, gradiens elució 2 hexán - 1 acetone elegyről változik 1 hexán - 1 acetone elegyre) 1150 mg cím szerinti vegyületet izolálunk fehér kristályok formájában.

Op: 153-154 °C

R_f (etil-acetát): 0,33

UV (EtOH): λ_{max} = 260 nm, log ϵ = 4,205

14. példa

5 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF 1α - metilészter

10 (I általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = ciklopentil-csoport, A = transz-CH=CH-csoport, B = kémiai kötés)

1100 mg (2,02 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-6-fenilszelenil-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF 1α - metilészter (az előző példa végterméke) 50 ml metanoles oldatát 0 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 3 ml telített nátrium-

20 -hidrogén-karbonát oldatot és 647 mg (3,02 mmól) nátrium-meta-perjodátot. 30 perc

0 °C-os, 3 óra 25 °C-os kevertetés után a reakcióelegyet nuccson szűrjük, a csapadékot 2x5 ml metanollal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson csaknem teljesen bepároljuk. A bepárlási maradékot hígítjuk 200 ml etil-acetáttal, kirázzuk 20 ml vízzel és 20 ml telített sóoldattal, végül trietil-amin jelenlétében magnézium-szulfáton szárítjuk.

30 Rövid-oszlop-kromatográfia segítségével (100 g Kieselgél G szilikagél, eluens 1% trietil-amint tartalmazó 2 hexán - 1 acetone) izolálunk 298 mg cím szerinti vegyületet sárgás színű kristályos anyagként.

35 Op: 131-134 °C

R_f (3 hexán - 2 acetone): 0,27

15. példa

40 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF 1α

45 (I általános képlet, ahol R¹ = hidrogénatom, R² = hidrogénatom, R³ = ciklopentil-csoport, A = transz-CH=CH-csoport, B = kémiai kötés)

250 mg (0,64 mmól) 2',5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF 1α - metilészter, mely az előző példa végtermékeként nyerhető, 15 ml metanollal készült oldathoz 5 ml (5 mmól, 1M) vizes nátrium-hidroxidot adunk. 3 óra reakcióidő után a reakcióelegyet hozzávetőlegesen fele térfogatra pároljuk, majd hűtött oldószerekkel a következő tisztításokat végezzük. 25 ml vízzel és 25 ml éterrel hígítjuk a vizes fázist 1M nátrium-hidrogén-szulfát oldattal pH = 3-4 értékre savanyítjuk. A kivált fehér csapadékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, a két fázist elválasztjuk. A vizes fázist ismételten mossuk 20 ml etil-acetáttal, majd az egyesített etil-acetátos fázisokat kirázzuk 2x10 ml

65

telített sóoldattal és magnézium-szulfáton szárítjuk.

Bepárlással 199 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában.

Op: 157-160 °C

R_f (20 benzol - 10 dioxán - 1 ecetsav): 0,28

16. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF_{1α}- kalciumsó

(I általános képlet, ahol R¹ = $\frac{1}{2}$ (Ca²⁺), R² = hidrogénatom, R³ = ciklopentil-csoport, A = transz-CH=CH-csoport, B = kémiai kötés

176 mg (0,45 mmól) 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6-didehidro-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-15-ciklopentil-PGF_{1α}- metilészter 10 ml metanolos oldathoz 5 ml 1N nátrium-hidroxidot adunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 90 percet kevertetjük szobahőfokon, majd a megnövelt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz adunk 10 ml vizet és mossuk 25 ml éterrel. Ezután a vizes fázist kb. 5 ml 1M nátrium-hidrogén-szulfát oldattal pH = 4 értékre savanyítjuk majd hidegen kirázzuk 3x30 ml etil-acetáttal. Az egyesített etil-acetátos oldatokat mossuk 10 ml telített sóoldattal. Bepárlás után 10 ml tetra-hidro-furanban a maradékot oldjuk, hozzáadunk 3 ml vizet 30 mg (0,53 mmól) kalcium-oxidot. Az így kapott enyhén zavaros oldatot egy éjszakán át kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, majd benzol ledesztillálásával szárítjuk. A bepárlási maradékot 20 ml etanollal 20 percet kevertetjük, majd szűrjük. A szűrlet bepárlásával fehér kristályos formában lényegében tiszta cím szerinti vegyületet nyerünk.

Op: 150-155 °C (bomlik)

R_f (20 benzol - 10 dioxán - 1 ecetsav): 0,28

A vegyület kalcium-tartalmát konduktometriás savas titrálással lehet meghatározni. Így esetünkben 15 mg minta kalcium-tartalma 0,785 mg-nak adódik.

17. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-6-fenilazelenil-13, 14-didehidro-20-metil-PGF_{1α}- metilészter

(II általános képlet, ahol R¹ = metilcsoport, R² = hidrogénatom, R³ = n-C₈H₁₇-csoport, A = -C=C-, B = -CH₂-csoport, Y = -Se-C₆H₅)

780 mg (1,93 mmól) 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-13, 14-didehidro-20-metil-PGF_{1α}- metilészter (III általános képlet, ahol R¹ = metil-csoport, R² = hidrogénatom, R³ = n-C₈H₁₇-csoport, A = -C=C-csoport, B =

-CH₂-csoport) 15 ml diklórmetános oldathoz 194 mg (2,31 mól) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, majd -78 °C-ra hűtjük. Keverés közben 443 mg (2,31 mmól) fenil-azelenil-klorid 5 ml diklórmetánnal készült oldatát adagoljuk az elegyhez kb. 10 perc alatt, majd -78 °C-on további 1 órán át kevertetjük.

A reakcióidő letelte után 50 ml etil-acetáttal hígítjuk, és sorban mossuk 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 20 ml telített sóoldattal, ezután magnézium-szulfáton szárítjuk. Rövid-oszlop-kromatográfia segítségével (70 g Kieselgél G szilikagél, 2 etil-acetát - 1 hexán) 250 mg cím szerinti vegyületet izolálunk színtelen olaj formájában.

R_f (2 etil-acetát - 1 hexán): 0,31

UV (EtOH): λ_{max} = 259 nm: log ε = 4,220

18. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6, 13, 14-tetradehidro-20-metil-PGF_{1α}- metilészter

(I általános képlet, ahol R¹ = metilcsoport, R² = hidrogénatom, R³ = n-C₈H₁₇-csoport, A = -C=C-, B = -CH₂)

250 mg (0,45 mmól) 2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-6-fenilazelenil-13, 14-didehidro-20-metil-PGF_{1α}- metilészter, melyet az előző példában leírtak szerint állítunk elő, 3 ml metanollal és 0,5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal készült oldathoz 0 °C-on 143 mg (0,67 mmól) nátrium-meta-perjodátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 30 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át. Ezután szűrjük, a csapadékot mossuk 5 ml etil-acetáttal. A szűrletet hígítjuk 10 ml vízzel, kirázzuk 2x20 ml etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázist mossuk 2x5 ml telített sóoldattal, majd trietil-amin jelenlétében magnézium-szulfáton szárítjuk. Rövid-oszlop-kromatográfia segítségével (30 g Kieselgél G szilikagél, eluens 1% trietil-amint tartalmazó 4 metilén-klorid - 1 aceton) izolálunk 24 mg cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában, ami állás közben kikristályosodik.

R_f (4 metilén-klorid - 1 aceton): 0,41

Op: 99-100 °C

19. példa

2', 5'-interfuranilén-2, 3, 4-trinor-5, 9α-epoxi-9-dezoxi-5, 6, 13, 14-tetradehidro-20-metil-PGF_{1α}- metilészter

(I általános képlet, ahol R¹ = hidrogénatom, R² = hidrogénatom, R³ = n-C₈H₁₇-csoport, A = -C=C-csoport, B = -CH₂-csoport)

24 mg (0,06 mmól) 2',5'-interfuranilén-
-2, 3, 4-trinor-5, 9 α -epoxi-9-dezoxi-5, 6,
13, 14-tetradehidro-20-metil-PGF_{1 α} - metil-
észtert, melyet az előző példában leírtak sze-
rint állítunk elő, feloldunk 3 ml metanolban,
hozzáadunk 0,3 ml (0,3 mmól, 1N) vizes nátri-
um-hidroxid oldatot és egy éjszakán át szo-
bahőmérsékleten kevertetjük. A metanolt
csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a bepárlá-
si maradékot 2 ml vízzel hígítjuk. A további
műveleteket jeges hűtés közben 5-10 °C-os
oldószerekkel végezzük. 1M koncentrációjú
nátrium-hidrogén-szulfát segítségével pH =
3-4 értékre savanyítjuk az elegyet, majd a
kiváló csapadékot 2x10 ml etil-acetáttal ki-
rázzuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat
2x3 ml telített sóoldattal mossuk, majd mag-
nézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltá-
volítása után 19 mg cím szerinti vegyületet
nyerünk színtelen olaj formájában.
R_f 0,46 (20 benzol - 10 dioxán - 1 ecetsav)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű racém -
vagy optikailag aktív interfuranilén-proszta-
ciklin származékok - ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4
szénatomszámú alkil-csoport, vagy
szervetlen kation protonált forma-
ja,

R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szén-
atomszámú alkanoil csoport, vagy
tetrahidropiránil-csoport,

R³ jelentése 1-6 szénatomszámú alkil-
csoport, vagy 5-7 szénatomos cik-
loalkil-csoport,

A jelentése transz-CH=CH-, vagy
-C=C-csoport,

B jelentése kémiai kötés, vagy
-CH₂-csoport -

előállítására azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet
- ahol R¹, R², R³, A és B jelentése a fenti -
egy E-X általános képletű - ahol E jelentése
halogénatom, savamidcsoport vagy savimid-
csoport, X jelentése halogénatom- vegyülettel
reagáltatunk, majd az így kapott (IIa) általá-
nos képletű vegyületet - ahol R¹, R², R³, A,
B és X jelentése a fenti - bázissal kezeljük,
vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületet
- ahol R¹, R², R³, A és B jelentése a fenti -
egy F-Y általános képletű - ahol Y jelentése
R⁴-Se-csoport,

R⁴ jelentése fenilcsoport, halogénnel
vagy 1-4 szénatomszámú alkilcso-
porttal szubsztituált fenilcsoport,
jelentése halogénatom, vagy 1-4
szénatomszámú acilcsoport, halo-
génnel szubsztituált 1-4 szén-
atomszámú acilcsoport -

reagenssel reagáltatjuk, majd a kapott (IIb)
általános képletű vegyületet - ahol R¹, R²,

R³, A, B és Y jelentése a fenti - oxidálószer-
rel kezeljük, vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet
- ahol R¹, R², R³, A és B jelentése a fenti - egy
(VI) általános képletű reagenssel - ahol R¹
jelentése a fenti - bázis jelenlétében reagál-
tatunk, majd a kapott (IV) általános képletű
származékot - ahol

R¹, R², R³, A és B jelentése a fenti,

R⁴ jelentése hidrogénatom -

közvetlenül vagy kívánt esetben a megfelelő
alkohollal való reagáltatás útján olyan (IV)
általános vegyületté alakítjuk, - ahol

R⁴ jelentése 1-4 szénatomszámú alkil-
csoport -

majd az utóbbi (IV) általános képletű vegyü-
letet savkatalizátor jelenlétében hevítjük,
majd adott esetben a hidroxilcsoport védő
csoportjait eltávolítjuk, és/vagy kívánt eset-
ben a kapott észtert elszappanosítjuk vagy
szervetlen sót képezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás
azzal jellemezve, hogy E-X általános képletű
halogénezőszerként elemi halogéneket vagy
N-halogén-savamideket, előnyösen elemi jódot
vagy N-bróm-szukcinimidet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás
azzal jellemezve, hogy bázisként amidin-típu-
sú bázisokat, előnyösen diazabiciklo-undecént
(DBU) alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás
azzal jellemezve, hogy F-Y általános képletű
reagensként fenil-szelenil-kloridot vagy fe-
nil-szelenil-bromidot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás
azzal jellemezve, hogy oxidálószerként per-
oxid-tartalmú vegyületeket, vagy perjódsva-
-származékokat, előnyösen nátrium-meta-per-
jodátot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás
azzal jellemezve, hogy (VI) általános képletű
származékként furán-2-karbonsavat alkalma-
zunk.

7. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás
azzal jellemezve, hogy bázisként alkil-lítium
vegyületet, előnyösen lítium-diizopropil-ami-
dot vagy butil-lítiumot, oldószerként valami-
lyen éter-típusú oldószert, előnyösen tetra-
hidro-furánt és/vagy valamilyen dipoláris-
aprotikus oldószert, előnyösen hexa-metil-
foszforsav-triamidot vagy ezek keverékét
alkalmazunk.

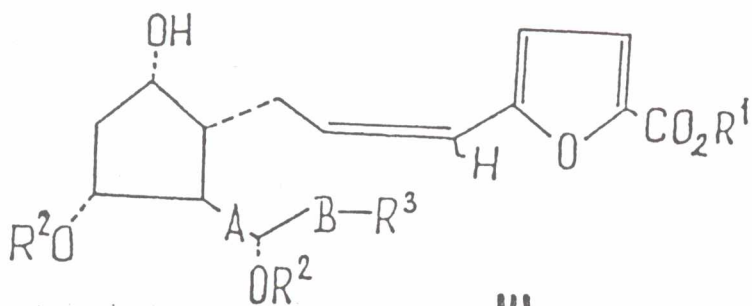
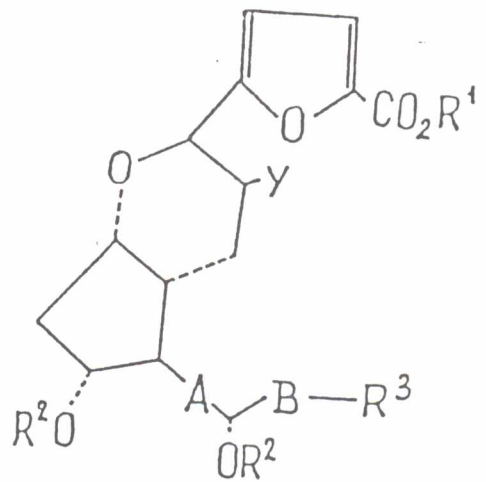
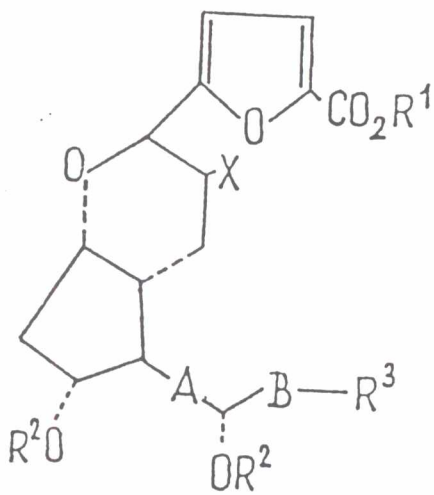
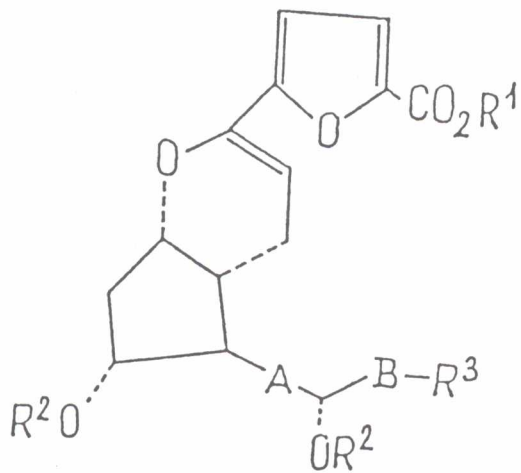
8. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás
azzal jellemezve, hogy savas katalizátorként
erős ásványi savat vagy erős szerves savat,
előnyösen p-toluol-szulfonsavat alkalmazunk
és a hevítést 50-200 °C hőmérsékleten, elő-
nyösen 70-90 °C hőmérsékleten végezzük.

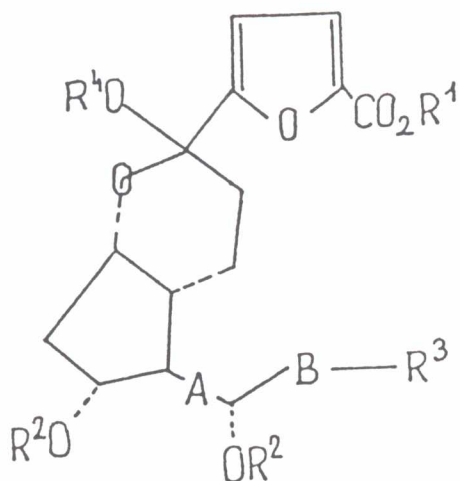
9. Eljárás véralvadás gátló, antitrombo-
tikus, vérnyomáscsökkentő, antiarteroszkle-
rotikus hatású gyógyászati készítmények elő-
állítására azzal jellemezve, hogy legalább
egy, az előző igénypontok bármelyike szerint
előállított (I) általános képletű vegyületet -
ahol R¹, R², R³, A és B jelentése a fenti - az

ilyen készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott töltő, higító, íz és illat befolyásoló, formulázást megkönnyítő pH és ozmózisnyomást beállító, illetve stabilizáló, felszívó-

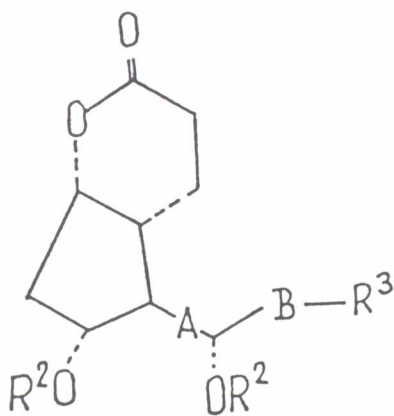
dást elősegítő és/vagy egyéb formulázási segédanyagok felhasználásával gyógyászati készítménnyé készítünk ki.

2 db rajz

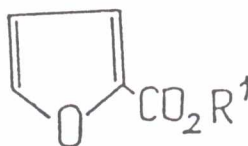




IV



V



VI

A SYNTHESIS OF 3,4-DISUBSTITUTED INDOLES

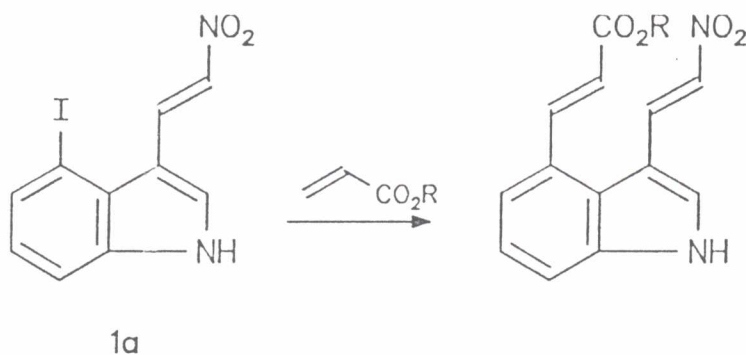
Géza Galambos^a, Csaba Szántay Jr.^b, József Tamás^a, and
Csaba Szántay^{a*}

a) Central Research Institute for Chemistry, POB 17, H-1525,
Budapest, Hungary

b) Chemical Works of Gedeon Richter, Spectroscopic Research
Department, POB 27, H-1475, Budapest, Hungary

Abstract - 3,4-Disubstituted indoles are prepared through
palladium-catalyzed coupling.

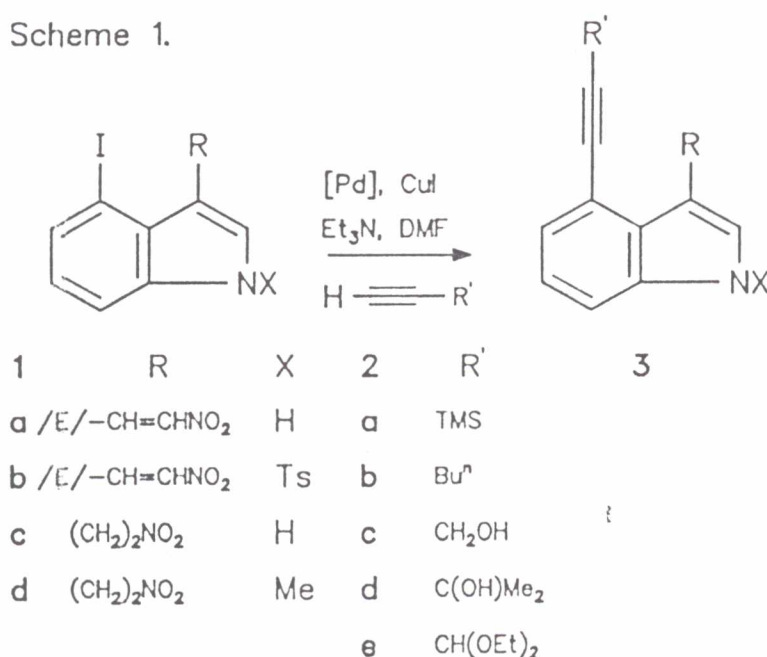
A wide variety of alkaloids contain a 3,4-disubstituted indole nucleus.¹ Since a large number of these alkaloids exhibit interesting biological activities, numerous different synthetic approaches have appeared in the literature describing the preparation of indoles with this substitution pattern. One of the recent methods disclosed by Somei *et al.*² makes advantage of thallation/iodination of 3-carbonyl substituted indole, followed by a Heck reaction.³ The relatively harsh conditions of the Heck coupling, however, pose limitations on the scope of this method. For instance, in our hands the palladium catalyzed reaction of **1a** with methyl or ethyl acrylate gave low and poorly reproducible yields (20-30 %)⁴ if the indole nucleus was not protected.



searching for a more efficient method, we were surprised to realize that no report has appeared in the literature about the Cu(I) - Pd(0) catalyzed coupling⁵ of terminal acetylenes with the indole skeleton at 4).

we were satisfied to establish that this reaction can be efficiently used for the substitution of 4-iodoindoles (Scheme 1). The results, together with some analytical data,⁶ are depicted in the Table.

Scheme 1.



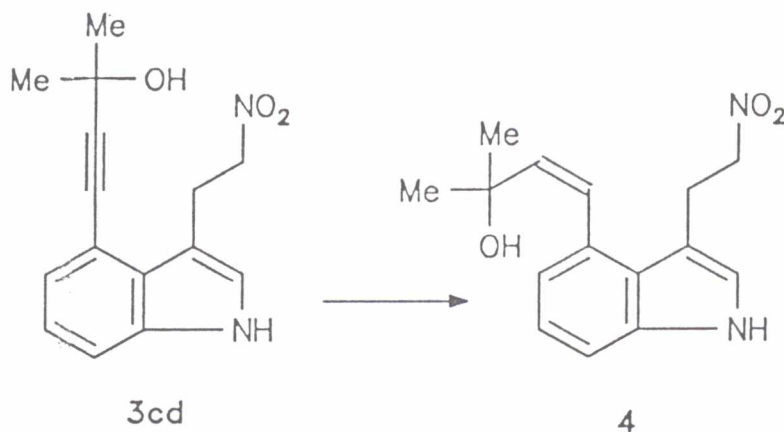
the experiments we checked four different 4-iodoindoles with various electron densities in the aromatic ring (1a-d), three different palladium catalyst systems ([Ph₃P]₄Pd, [Ph₃]₂PdCl₂, as well as [Ph₃P]₄Pd generated *in situ* from Pd/C and triphenyl phosphine),⁷ and five different acetylenes (2a-e). The reactions were uniformly run on a scale of 1 mmol in DMF (*ca.* 20-30 mg/ml indole concentration) under argon atmosphere in the presence of 2 equivalents of triethylamine as base. Usually 2-5 equivalents of acetylene, 0.2 equivalents of cuprous iodide, and 0.05 equivalents of the palladium catalyst were used. The reactions were run at room temperature, except those with the catalyst generated *in situ* (Runs 13,15,18), where heating at 100 °C was necessary. In most of the cases fair to good yields of the chromatographically purified products have been achieved (See Table). The yields were similar in the case of the two pre-generated catalysts, and they were always superior to the *in situ* generated ones.

TABLE

Run	Startg. Cpd.	Acetylene	Method ⁸	Product	Yield ⁹	Tlc ¹⁰	mp ¹¹	Ms ¹²	¹³ C Nmr ¹³	
	1	2	R'	3	%	Eluent	R _f	main peak (%)	M ⁺ . (%)	C _(1') ≡C _(2')
1	a	a	TMS	aa	71	30K/1M	0.20	238(100)	284(42)	98.9 103.9
2	a	a		aa	58					
3	a	b	Bu ⁿ	ab	73	30K/1M	0.33	222(100)	268(75)	79.4 95.1
4	a	b		ab	68					
5	a	c	CH ₂ OH	ac	48	1H/1E	0.21	196(100)	242(85)	82.5 94.1
6	a	c		ac	48					
7	b	a	TMS	ba	67	1H/1K	0.21	392(35)	439(100)	101.5 101.9 ¹⁴
8	b	a		ba	63					
9	c	a		ca	84	1H/1K	0.13	73(82)	286(100)	97.1 104.8*
10	c	c	CH ₂ OH	cc	44	20K/1M	0.16	154(45)	244(100)	83.2 91.7
11	c	d	Me ₂ COH	cd	91	20K/1M	0.29	167(90)	272(100)	81.3 96.4*
12	c	d		cd	94					
13	c	d		cd	83	~				
14	d	a	TMS	da	57	2H/1K	0.29	73(45)	300(100)	96.9 104.6*
15	d	a		da	45					
16	d	c	CH ₂ OH	dc	75	30K/1M	0.37	168(40)	258(100)	84.3 89.7*
17	d	c		dc	73					
18	d	c		dc	14					
19	d	e	CH(OEt) ₂	de	73	B	0.16	285(95)	330(100)	84.6 87.3*

3.2.
Ref. 36.a.

Scheme 2.



Compound (3cd) described above can be partially saturated over Lindlar catalyst to 4,⁶ which has already been transformed to secoagroclavine^{2e,f} (Scheme 2). Unfortunately, the yield of the reaction was invariably 25-30% under a variety of conditions.

Further studies on the synthetic potential of these compounds are in progress.^{15,16}

REFERENCES and NOTES

1. For a recent review see: M. Alvarez, M. Salas, and J. A. Joule, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1391, and references cited therein.
2. a. S. Hamabuchi, H. Hamada, A. Hironaka, and M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 443.
b. M. Somei, F. Yamada, H. Yamada, and T. Kawasaki, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 643.
c. M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto, and C. Kaneko, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 797.
d. F. Nakagawa and M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 873.
e. M. Somei and F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 5064.
f. M. Somei, F. Yamada, and Y. Makita, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 895.
g. M. Somei, F. Yamada, and K. Naka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 1322.
h. R. A. Hollins, L. A. Colnago, V. M. Salim, and M. C. Seidl, *J Heterocycl. Chem.*, **1979**, *16*, 993.
3. For a recent review see: V. N. Kalinin, *Synthesis*, **1992**, 413, and references cited therein.
4. Reaction conditions: 1 equiv. of indole iodide, 2 equiv. of acrylic ester, 0.1-0.2 equiv. of palladium(II)chloride, 1.02 equiv. of tetrabutyl ammonium hydrogen sulfate, excess of triethylamine in DMF (50-100 mg of indole/ml of solvent), argon atmosphere, 110-120 °C.

For leading references see: a. J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *31*, 7437.

b. K. C. Nicolau, G. Skokotas, S. Furuya, H. Suemune, and D. C. Nicolau, *Angewandte Chem. Int. Ed. in English*, **1990**, *29*, 1064.

c. K. Sonogashira, Y. Tohala, and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.

d. W. Tao, S. Nesbitt, and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 63.

e. A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, and M. O'Donnell, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1440.

f. A. Alvarey, A. Guzmán, A. Ruiz, E. Velarde, and J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1653.

All new compounds were characterized with ir, ^1H nmr, ^{13}C nmr, and ms spectra.

M. A. De la Rosa, E. Velarde, and A. Guzmán, *Synth. Communications*, **1990**, *20*, 2059.

Method A: $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ catalyst; Method B: $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ catalyst; Method C: *in situ* generated $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ catalyst.

Refers to chromatographically purified products.

Abbreviations: **K**: chloroform, **M**: methanol, **H**: hexane, **E**: ethyl acetate, **B**: benzene.

Not corrected.

EI(70 eV) mass spectra, except **ba**, where FAB ionization was used in nitrobenzyl alcohol matrix (MH^+ is given in the Table). The spectra were recorded on an MS-902 type spectrometer.

The spectra were recorded on a Varian VXR-300 spectrometer (300 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C) in $\text{DMSO}-d_6$, unless marked with *, where the solvent was CDCl_3 (internal standard: TMS).

We were unable to prepare completely pure **3ba**, due to its lability. The values given in the Table are interchangeable.

One of the referees called our attention to the fact that M. Somei *et al.* gave an oral presentation at the "22nd Congress of Heterocyclic Chemistry" (Sendai, October 7-9, 1991) disclosing a similar method for the preparation of some of the compounds described here.

Technical assistance of É. Papp-Borsos is acknowledged here.

Received, 24th May, 1993

ADDITION OF THIOLS TO ACETYLENE SUBSTITUTED INDOLES

Géza Galambos^{a*}, Pál Csókási^a, Csaba Szántay, Jr.^b, Gábor Czira^a,
and Csaba Szántay^{a*}

a) Central Research Institute for Chemistry, POB 17, H-1525, Budapest,
Hungary

b) Chemical Works of Gedeon Richter, Spectroscopic Research
Department, POB 27, H-1475, Budapest, Hungary

Abstract - The preparation of synthetically useful thio enol ether substituted
indoles is described.

We have recently published a novel approach to prepare indole derivatives possessing an acetylene functionality at C-4.¹ In exploring the synthetic potential of this type of substituents we have established that addition of thiols can be performed in a satisfactory manner leading to thio enol ethers, the versatility of which is well precedented.²

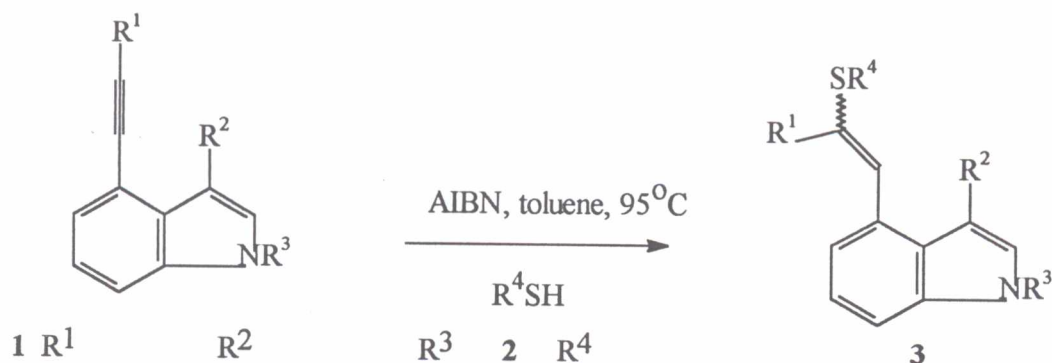
Despite the fact that radical addition of thiols to acetylenes has been known for decades,³ the reaction attains relatively little attention in the numerous recent publications on synthetic applications of radical reactions.⁴

We have performed successful radical additions to terminal or internal acetylenes according to Scheme 1.

The majority of starting acetylenes has been described in our previous report.¹ Terminal acetylenes (**1a-c**) were prepared from the corresponding iodide with Pd-Cu(I) catalyzed coupling¹ followed by fluoride promoted desilylation⁵ in good overall yields (Scheme 2). Protected propargylic derivative (**1g**) (TBS stands for dimethyl-*tert*-butylsilyl) was obtained by the standard method.⁶

The results of the radical additions of thiols (**2a-e**) to indoles (**1a-i**) together with the tlc behaviour of the products are listed in Table 1. The reactions were routinely carried out immersing a stirred toluene solution of indole⁷ (ca. 30 mg of indole/ml of solvent), the thiol (1.2 equiv) and AIBN (0.2 equiv) into a preheated (90-

Scheme 1.



a	H	CH=O	H	a	4-Me-C ₆ H ₄
b	H	<i>/E</i> /-CH=CHNO ₂	H	b	Ph
c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	c	4-Br-C ₆ H ₄
d	TMS	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	d	<i>n</i> -Bu
e	<i>n</i> -Bu	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	e	<i>tert</i> -Bu
f	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ NO ₂	Me		
g	CH ₂ OTBS	(CH ₂) ₂ NO ₂	Me		
h	(EtO) ₂ CH	(CH ₂) ₂ NO ₂	H		
i	Me ₂ C(OH)	(CH ₂) ₂ NO ₂	H		

Scheme 2.

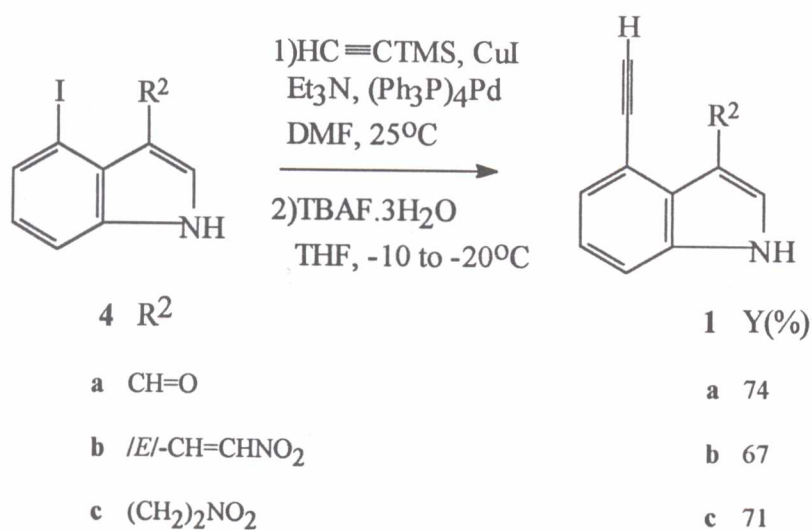


Table 1.

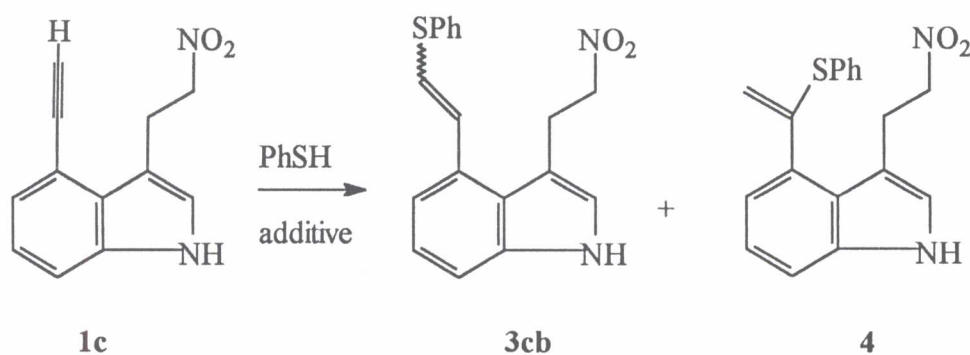
Radical Addition Reaction of Indole (1) with Thiol (2)

Run	Startg. Compd.	Thiol	Product ⁹	Yield ^a	TLC ^b				
1	R ¹	2	R ⁴	3	%	E/Z ^c	Eluent	R _f	
1	a	H	a	4-Me-C ₆ H ₄	aa	85	<i>E</i> only	1H1E	0.18
2	a	H	e	<i>tert</i> -Bu	no reaction ^d				
3	b	H	a	4-Me-C ₆ H ₄	complex mixture				
4	c	H	a	4-Me-C ₆ H ₄	ca	88	4:1	K	0.51
5	c	H	b	Ph	cb	87	5:1	K	0.41
6	c	H	c	4-Br-C ₆ H ₄	cc	82	4:1	K	0.46
7	c	H	d	<i>n</i> -Bu	cd	82	3:1	K	0.50
8	c	H	e	<i>tert</i> -Bu	ce	86	1:2	K	0.54
9	d	TMS	a	4-Me-C ₆ H ₄	no reaction ^e				
10	e	<i>n</i> -Bu	a	4-Me-C ₆ H ₄	ea	70	3:2 ^f	K	0.63
11	f	CH ₂ OH	a	4-Me-C ₆ H ₄	fa	82	1:3	K	0.16(<i>E</i>) 0.13(<i>Z</i>)
12	f	CH ₂ OH	b	Ph	fb	76	1:2	30K1M	0.61(<i>E</i>) 0.56(<i>Z</i>)
13	f	CH ₂ OH	e	<i>tert</i> -Bu	fe	61	1:8	30K1M	0.56(<i>E</i>) 0.41(<i>Z</i>)
14	g	CH ₂ OTBS	a	4-Me-C ₆ H ₄	ga	97 ^g		K	0.57
15	h	(EtO) ₂ CH	a	4-Me-C ₆ H ₄	complex mixture				
16	i	Me ₂ C(OH)	a	4-Me-C ₆ H ₄	ia	35 ^h		20K1M	0.49

a. Isolated yields. b. Abbreviations: K: CHCl₃, M: MeOH, H: *n*-hexane, E: ethyl acetate. c. Determined by ¹H nmr of the purified product. d. 40% of the starting material was recovered unchanged. e. 90% of the starting material was recovered unchanged. f. The minor component is a 25/15 mixture of isomers, their stereochemistry has not been determined. g. The major isomer is (*Z*)-3. We could not determine, however, the accurate isomer ratio. h. The stereochemistry has not been determined.

105°C) oil bath⁸ under argon. The stereochemical outcome of the reactions was determined by ¹H nmr spectroscopy of the chromatographically purified products.⁹ In the case of disubstituted olefins the vicinal coupling constants were indicative, while the geometry of trisubstituted olefins was established from NOE experiments. With three exceptions (Runs 10, 14, 16) we could detect only one regioisomer, which is depicted in Scheme 1. Usually we were unable to separate the isomers by chromatography. In the case of the products derived from **1f** (Runs 11-13), however, the two isomers could be distinguished and partially separated, which is indicated in Table 1 by giving the different R_F values of the isomers. In most of the cases terminal acetylenes gave good preparative yields with every thiol examined (Runs 1-8). The unsuccessful coupling described in Run 2 can be the consequence of the poor solubility of **1a** in toluene, while the complex reaction mixture in Run 3 is attributed to the participation of the vinyl group affording a product too sensitive under these harsh reaction conditions. The reactions of internal acetylenes were less predictable. Some correlation, however, exists between steric congestion and the efficiency of coupling.¹⁰ When the propargylic carbon of the starting acetylene was monosubstituted, the addition became more sluggish, but good preparative yields could be achieved (Runs 10-14). A further increase in the steric demand of R¹, however, resulted in either no reaction (Run 9) or complex reaction mixtures (Runs 15, 16). The stereochemical outcome of these reactions deserves comment. Usually the additions to terminal acetylenes (**1a-c**) exhibited good selectivities in favour of the thermodynamically more stable *E* isomers. In the cases of the sterically more demanding *tert*-butyl mercaptan (**2e**), or disubstituted acetylenes (**1e-i**) the ratio of isomer *Z* increased to varying extent. In the reaction of **1f** with **2e** (Run 13) the *Z* selectivity became significant.

Scheme 3.



We performed some preliminary experiments to check the possibility of changing the regioselectivity of the addition (Scheme 3, Table 2). Until now, however, we have achieved only limited success, which we attribute

to the unexpected difficulty to suppress the radical addition either under acidic or noble metal catalyzed¹¹ conditions.

Table 2.^a

Run	Temp. °C	Solvent	Additive	Yield ^b %	4/3cb ^c	E/Z ^d
1	25	CHCl ₃	BF ₃ .Et ₂ O	53	0/1	7/3
2	25	MeCN/H ₂ O (4:1)	HClO ₄	52	0/1	3/2
3	60	THF	Pd(OAc) ₂	85	1/1	1/2
4	25	benzene	Pd(OAc) ₂	23	1/0	

a. Typical experiment: To a solution of **1c** in the solvent indicated (20-30 mg/ml concentration) is added 1.2 equiv of thiol (2 equiv was used in Run 1), 0.2 equiv of additive under argon at the temperature indicated. b. Isolated yield. c. None of the isomers could be separated by chromatography, the values were determined by ¹H nmr. d. Refers to the isomer ratio of **3cb**, determined by ¹H nmr.

Further research in this area is underway.¹³

REFERENCES and NOTES

1. G. Galambos, Cs. Szántay, Jr., J. Tamás and Cs. Szántay, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2241.
2. a. B. M. Trost and A. C. Lavoie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5075; b. P. D. Magnus and Q. Quaglito, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1621.
3. For leading references see: a. K. Griesbaum, *Angew. Chem.*, **1970**, *82*, 276; b. The Chemistry of the Thiol Group, ed. by S. Patai, John Wiley and Sons, **1974**.
4. a. B. Giese, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **1985**, *24*, 533; b. C. P. Jasperse, D. P. Curran, and T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237; c. W. P. Neumann, *Synth.*, **1987**, 665; d. D. P. Curran, *Synth.*, **1988**, 417; e. D. P. Curran, *Synth.*, **1988**, 489; f. M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3541; g. D. J. Hart, *Science*, **1984**, *223*, 883.
5. *Typical reaction conditions*: 20 mg of indole/ ml of THF, 1.2 equiv of TBAF.3H₂O at -10 to -20°C. It is important to note that elevation of temperature resulted in significant reduction of the yield.

6. *Reaction conditions:* 50 mg of indole/ml of DMF, 5.0 equiv of imidazole, 2.0 equiv of dimethyl-*tert*-butylsilyl chloride, room temperature. Purification with flash chromatography. Yield: 83%. See : E. J. Corey, A Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190.
7. Compound (**1a**) is not soluble in toluene. Runs 1 and 2 were performed with suspensions.
8. In an experiment when the reaction of **1c** with **2a** was performed with gradual heating from 60 to 95°C, the preparative yield dropped to 65%, and the *E/Z* ratio to 3:2 (compare with Run 4 in Table 1).
9. All new compounds were characterized by ir, ¹H nmr, ¹³C nmr (Varian VXR-300) and EI ms (Kratos MS-902) spectra. For selected spectroscopical data of the new thio enol ethers see ref. 12.
10. We do not claim that this trend is a consequence of the steric bulk of the substituents on the propargylic atom, since we do not have sufficient experimental evidence to arrive at this conclusion.
11. H. Kuniyasu, A. Ogawa, K.-I. Sato, I. Ryu, N. Kambe and N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5902.
12. *Abbreviations:* δ : for disubstituted thio enol ethers: ¹H Nmr (300 MHz) chemical shift of SCH=CH (J in Hz) in CDCl₃ (ppm, TMS internal standard), for trisubstituted thi enol ethers: ¹H Nmr (300 MHz) chemical shift of SCR=CH in CDCl₃ (ppm, TMS internal standard), unless otherwise indicated. *Ms*: % abundance of M⁺/*z*, *m/z* of base peak in the 70 eV EI spectra. Since we observed no difference between the fragmentations of *E* and *Z* isomers, the values are given only for the former isomers. **3aa**: δ : 7.06 (d, J=15.4 Hz), *ms*: 46, 170; (*E*)-**3ca**: δ : 6.86 (d, J=15.0 Hz), *ms*: 100, 338; (*Z*)-**3ca**: δ : 6.67 (d, J=10.3 Hz); (*E*)-**3cb**: δ : 6.82 (d, J=15.0 Hz), *ms*: 100, 324, (*Z*)-**3cb**: δ : 6.71 (d, J=10.2 Hz); (*E*)-**3cc**: δ : 6.82 (d, J=14.9 Hz), *ms*: 87, 168, (*Z*)-**3cc**: δ : 6.64 (d, J=10.2 Hz); (*E*)-**3cd**: δ : 6.70 (d, J=15.4 Hz), *ms*: 97, 168, (*Z*)-**3cd**: δ : 6.44 (d, J=10.2 Hz); (*E*)-**3ce**: δ : 6.84 (d, J=15.0 Hz), *ms*: 64, 248, (*Z*)-**3ce**: δ : 6.65 (d, J=10.7 Hz); (*E*)-**3ea**: δ : 6.50 (br s), *ms*: 100, 394; (*E*)-**3fa**: δ : 6.91 (br s), *ms*: 100, 382, (*Z*)-**3fa**: δ : 7.52 (br s); (*E*)-**3fb**: δ : 7.03 (br s), (*Z*)-**3fb**: δ : 7.62 (br s); (*E*)-**3fe**: δ : 7.58 (br s), *ms*: 64, 248, (*Z*)-**3fe**: δ : 7.73 (br s); (*E*)-**3ga**: δ : 6.55 (br s), *ms*: 68, 304, (*Z*)-**3ga**: δ : 7.62 (br s); **3ia**: δ : 6.47 (s), *ms*: 100, 396; **4**: δ (CH₂=CSPH): 4.99 (s), 5.22 (s), δ (CH₂=CSPH, ¹³C): 111.0.
13. Part of the ms work was conducted by Prof. József Tamás who deceased in 1993. The technical assistance of Éva Papp-Borsos is acknowledged here. Full paper with experimental and spectroscopical details will be published later on.

SYNTHESIS OF 4,5-DISUBSTITUTED 1H-1,3,4,5-TETRAHYDRO-BENZ[*cd*]INDOLE DERIVATIVES

Géza Galambos^{a*}, Pál Csókási^a, Csaba Szántay, Jr.^b, Gábor Czira^a,
and Csaba Szántay^{a*}

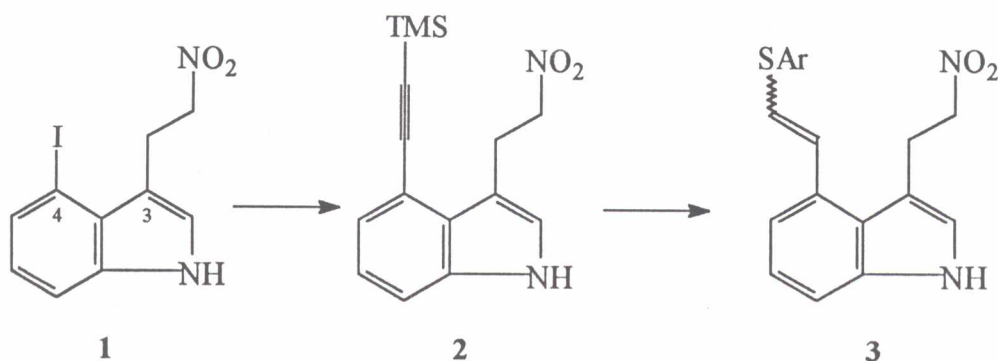
a) Central Research Institute for Chemistry, POB 17, H-1525, Budapest,
Hungary

b) Chemical Works of Gedeon Richter, Spectroscopic Research
Department, POB 27, H-1475, Hungary

Abstract - 4,5-Disubstituted 1H-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indole derivatives
are prepared through intramolecular Michael addition.

Recently we have disclosed two accounts¹ on the preparation of indoles functionalized properly at C-3 and C-4
for further transformations (Scheme 1). Our final goal in this line is the construction of naturally occurring
alkaloids, and we present here the preliminary results about the synthesis of tricyclic key intermediates (6) to
(9).²

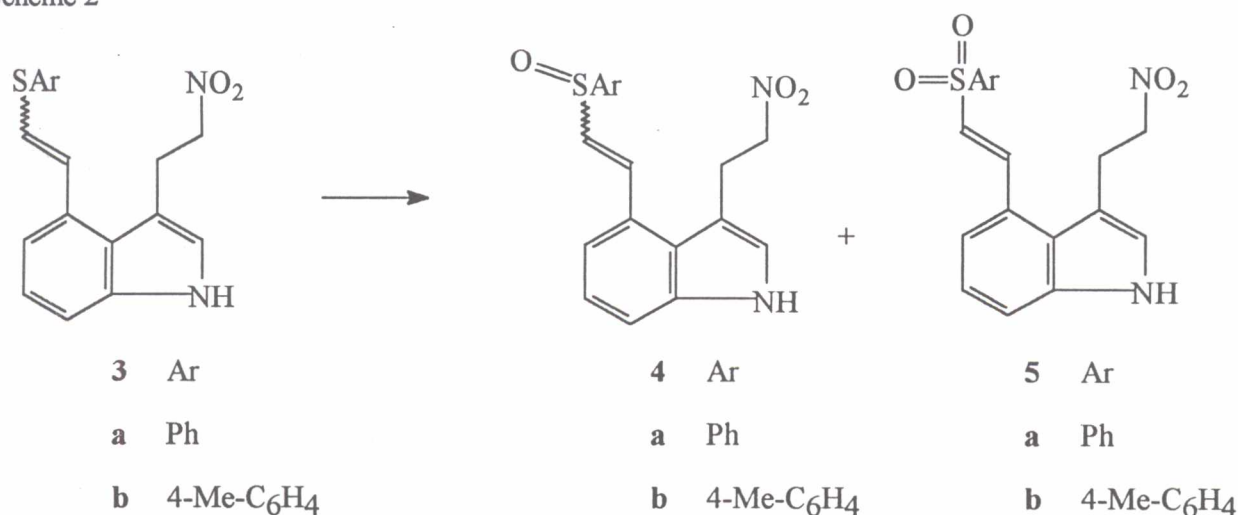
Scheme 1



Since we intended to perform a ring closure between the two side chains *via* an intramolecular Michael addition,³ first we studied the preparation of the corresponding sulfoxides (**4**) in which the electron density of the double bond is properly adjusted to such a reaction (Scheme 2).

Treatment of **3b** (*ca.* 4:1 mixture of *E* and *Z* isomers^{1b}) with sodium metaperiodate [10 mg sulfide/ml mixed solvent of CHCl₃/EtOH/H₂O (3:6:1), 4.0 equiv of NaIO₄, room temperature] resulted in an easily separable mixture of 2% of sulfone (*E*)-**5b**^{2,4} in addition to sulfoxides (*E*)-**4b**^{2,4} and (*Z*)-**4b**^{2,4} (in 42% and 11% yields, respectively). These results indicate that no isomerization of the double bond occurred during the oxidation.⁵ Performing the reaction with *m*-CPBA (30 mg of sulfide/ml of CHCl₃, 1.2 equiv of oxidant, 5.0 equiv of NaHCO₃, 0°C) afforded 9% of (*E*)-**5b** and 75% combined yield of **4b** isomers in the same ratio as before. Turning our attention to **3a** (*ca.* 5:1 mixture of *E* and *Z* isomers^{1b}) we were satisfied to establish that *m*-CPBA

Scheme 2

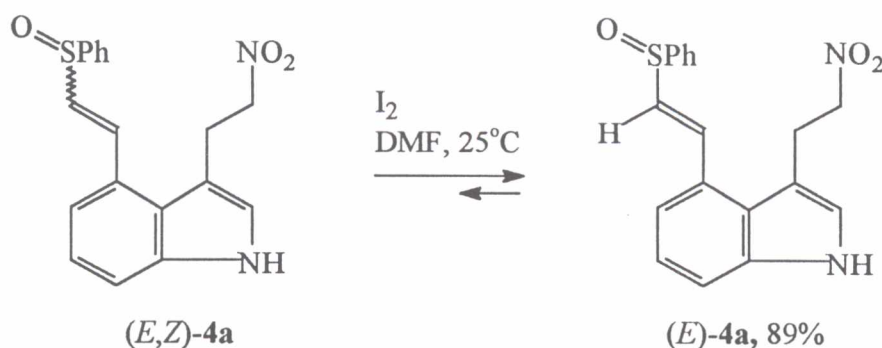


oxidation executed as before gave 4% of sulfone (*E*)-**5a**,^{2,4} 74% of (*E*)-, and 17% of (*Z*)-**4a**.^{2,4} We were unable to detect (*Z*)-sulfone by-products in the reaction mixtures. It is in good agreement with our findings that there is a slight difference in the oxidation rates of the (*E*)- and (*Z*)-vinyl sulfides in favor of the sterically less hindered (*E*)-one.⁶

During chromatographic purification of the products, however, we could not prepare completely pure sulfoxide isomers: the minor (*Z*)-isomer was inevitably contaminated with the major (*E*)-one, even after repeated chromatography. We attributed this failure of purification to isomerization under the chromatographic conditions, and decided to examine this equilibrating process. Preparatively, iodine catalyzed transformation (~ 60 mg of olefinic isomers/ml of CH₂Cl₂ or DMF, 0.3 equiv of iodine, room temperature) was found to be

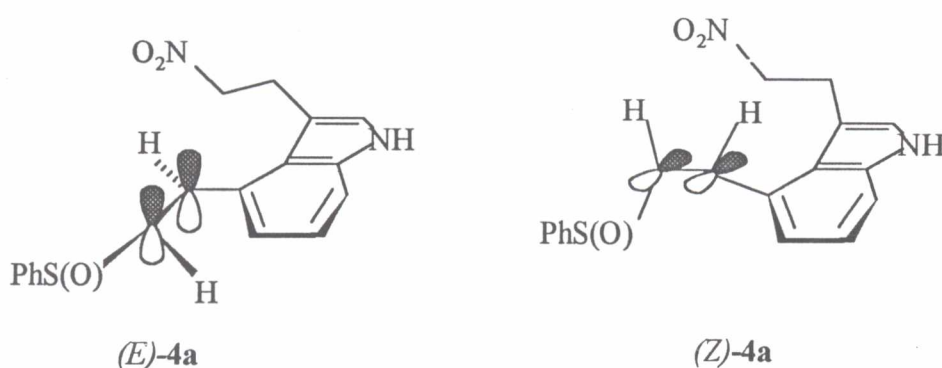
superior to the acid promoted one (Scheme 3). This equilibration gave (*E*)-**4a** in good isolated yield and the product contained only trace amounts of the thermodynamically less stable (*Z*)-isomer.

Scheme 3



This extremely high selectivity in the equilibrating process can be rationalized by taking into account the preferred conformations of the isomers (Scheme 4). While the (*E*) double bond is in the plane of the aromatic ring, thus ensuring maximal overlap of π electrons, the optimal position of the (*Z*) double bond is perpendicular to the ring system. The calculated difference between the heats of formation of the two isomers is more than 25 kcal/mol.⁷

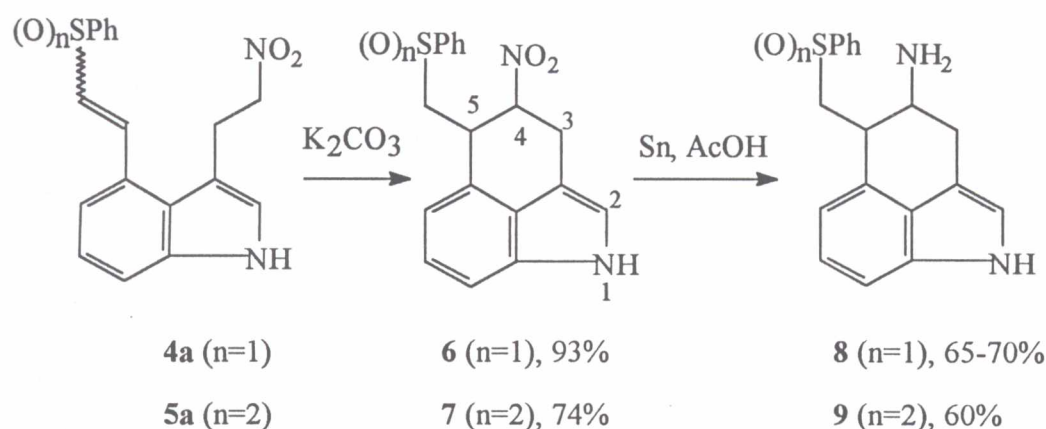
Scheme 4



In the possession of the necessary information about the behaviour of oxygenated thio enol ethers next we turned our attention to cyclization.³ In preliminary experiments we found that thiophenol derivative (**4a**) gives slightly more promising results than the corresponding substituted (**4b**), therefore we restricted our experiments to the former compound. Gratifyingly, potassium carbonate initiated ring closure (50 mg of indole/ml of DMF, 0.2 equiv of K_2CO_3 , room temperature) gave useful yields of intramolecular Michael addition (Scheme 5).

Other bases examined (dry TBAF, DBU, KF on basic alumina) proved to be inferior to this method. With this procedure both sulfoxide (**4**) and sulfone (**5**) could be transformed to the hardly separable stereo isomeric mixtures of the corresponding tricyclic compounds (**6**)^{2,4} and (**7**)^{2,4} respectively. Sulfone (**7**) is a *ca.* 7:3 mixture of two isomers,^{2,4} the major one is probably the *trans* disubstituted compound. Sulfoxide (**4**) gave all the possible four isomers.^{2,4}

Scheme 5



Being satisfied with the properly oxidized sulfide substituents we attempted to reduce the nitro functionality without affecting other parts of the molecule. Not unexpectedly, the sulfoxide group exerted a catalyst poisoning effect, so we failed to achieve the desired transformation with palladium or platinum catalyzed hydrogenations. Qualitative testing of alternative methods ($SnCl_2$, $LiAlH_4$, $Na_2S_2O_4$, $Zn/AcOH$, $Zn/aq. HCl$, $Fe/AcOH$, $Fe/aq. HCl$, $Sn/AcOH$, $Sn/aq. HCl$) indicated the $Sn/AcOH$ system to be the most promising one. As depicted in Scheme 5, both amines (**8**) and (**9**) could be produced as a mixture of isomers in preparatively acceptable yields^{2,4} simply by vigorous stirring of the nitro compound (15 mg/ml of ethanol) with tin powder (~ 1.2 mg of tin/mg of nitro compound) in the presence of acetic acid (~ 150 mg of indole/ml of $AcOH$). The partial separation of isomers could be achieved at this stage.

In conclusion, we have worked out a procedure for the transformation of iodo compound (**1**)⁸ to tricyclic compounds (**6**) and (**8**) in five steps in *ca.* 35% overall yield.

Full paper about the preparative details and stereochemical evaluations will be published in due course.⁹

REFERENCES and NOTES

1. a. G. Galambos, Cs. Szántay, Jr., J. Tamás, and Cs. Szántay, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2241. b. G. Galambos, P. Csókási, Cs. Szántay, Jr., G. Czira, and Cs. Szántay, *Heterocycles*, accepted for publication.
2. All new compounds were characterized by ir, ^1H nmr, ^{13}C nmr (Varian VXR-300), EI-ms, and FAB-ms (Kratos MS-902) spectroscopy. Selected physical and spectroscopical data are given below.⁴ The following abbreviations are used with the data given⁴: mp: melting point in $^{\circ}\text{C}$; R_f : tlc in the following eluents: CHCl_3 : K, MeOH: M; ^1H nmr: δ (ppm in CDCl_3 solution with TMS internal standard; ms: m/z value of base peak, % abundance of M^+/z in the 70 eV EI mass spectra. Since we could not detect any difference in the fragmentation of isomers, the values are given for one isomer only. In the case of thermally labile compounds FAB mass spectra (in nitrobenzyl alcohol matrix) always gave the expected M^++1 ion, which are not indicated separately.
3. A similar Michael addition of chiral (*E*)-**4b** has been described in the literature: M. Somei, F. Yamada, H. Okinishi, Y. Makita, and M. Kuriki, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 2823. In that publication (*E*)-**4b** was prepared by direct Heck coupling of **1** with (+)-(R)-*para*-tolylvinylsulfoxide in 45% yield, then cyclisation to the tricyclic ring system was performed in the presence of NaBH_4 as a base (isolated yield: 74%).
4. (*E*)-**4a**: mp: 121-123 $^{\circ}\text{C}$; R_f : 0.40 (30 K-1 M); ^1H nmr: 6.86 [d, J = 15.0 Hz, ArS(O)CH=CH], 7.99 [ArS(O)CH=CH]; (*Z*)-**4a**: mp: 186-189 $^{\circ}\text{C}$, R_f : 0.31 (30 K-1 M); ^1H nmr: 6.92 [d, J = 10.0 Hz, PhS(O)CH=CH], 7.96 [PhS(O)CH=CH]; (*E*)-**4b**: mp: 127-132 $^{\circ}\text{C}$, R_f : 0.34 (20 K-1 M); ^1H nmr: 6.88 [d, J = 15.1 Hz, ArS(O)CH=CH], 8.27 [ArS(O)CH=CH]; ms: base peak: 168, % of M^+/z : 8; (*Z*)-**4b**: mp: 195-198 $^{\circ}\text{C}$ (decomp.); R_f : 0.26 (20 K-1 M); ^1H nmr: 6.65 [d, J = 10.0 Hz, ArS(O)CH=CH], 7.52 [ArS(O)CH=CH]; **5a**: oil; R_f : 0.50 (30 K-1 M); ^1H nmr: 6.89 [d, J = 15.0 Hz, $\text{ArS(O)}_2\text{CH=CH}$], 8.29 [$\text{ArS(O)}_2\text{CH=CH}$]; ms: base peak: 167, M^+/z : 15; **5b**: mp: 162-165 $^{\circ}\text{C}$; R_f : 0.46 (20 K-1 M); ^1H nmr: 6.88 [d, J = 15.1 Hz, $\text{ArS(O)}_2\text{CH=CH}$], 8.27 [$\text{ArS(O)}_2\text{CH=CH}$]; **6**: oil; R_f : 0.45 (20 K-1 M); ^1H nmr (major component): 3.08 [dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 14.3 Hz, S(O)CHHH], 3.17 [dd, J_1 = 8.9 Hz, J_2 = 14.3 Hz, S(O)CHHH], 4.35 [ddd, J_1 = J_2 = 4.4 Hz, J_3 = 8.9 Hz, $\text{S(O)CH}_2\text{CH}$], 5.70 [ddd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 4.3 Hz, J_3 = 4.4 Hz, CHNO_2], 3.45 [ddd, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 5.3 Hz, J_3 = 16.7 Hz, NO_2CHCHHH], 3.82 [dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 16.7 Hz, NO_2CHCHHH]; **7**: mp: 166-169 $^{\circ}\text{C}$; R_f : 0.32 (30 K-1 M); ^1H nmr (major component): 3.32 [dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 14.0 Hz, $\text{S(O)}_2\text{CHHH}$], 3.42 [dd, J_1 = 3.4 Hz, J_2 = 14.0 Hz, $\text{S(O)}_2\text{CHHH}$], 4.56 [ddd, J_1 = J_2 = 3.4 Hz, J_3 = 10.1 Hz, $\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}$], 5.66 [ddd, J_1 = J_2 = 3.2 Hz, J_3 = 3.4 Hz, CHNO_2], 3.42 [ddd, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 3.2 Hz, J_3 = 14.0 Hz, NO_2CHCHHH], 3.97 [dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 17.3 Hz, NO_2CHCHHH]; **8** (major component):

mp: 100-104°C; R_f : 0.12 (5 K-1 M); ^1H nmr: 2.98 [dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 13.7$ Hz, S(O)CHHH], 3.14 [dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 13.7$ Hz, S(O)CHHH], 3.46 [ddd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, $J_3 = 9.2$ Hz, $\text{S(O)CH}_2\text{CH}$], 3.89, (brddd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, $J_3 = 3.9$ Hz, CHNH_2), 3.13 (ddd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 15.9$ Hz, NH_2CHCHH), 2.93 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, NH_2CHCHH); **9** (major component): mp: 61-66°C; R_f : 0.15 (10 K-1 M); ^1H nmr: 3.30 [dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, $\text{S(O)}_2\text{CHH}$], 3.40 [dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, $\text{S(O)}_2\text{CHH}$], 3.56 [ddd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, $\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}$], 3.82 (brddd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, $J_3 = 3.9$ Hz, CHNH_2), 3.11 (ddd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 16.1$ Hz, NO_2CHCHH), 2.86 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 16.1$ Hz, NH_2CHCHH); ms: base peak: 185, M^+/z : 9.

In every oxidation reaction the *E/Z* isomer ratio of (**3**) determined by nmr was in good agreement with the ratios of the isolated sulfoxide isomers (**4**).

In one experiment the oxidation of **3b** (5 mg/ml in the mixed solvent given in the text, 5 equiv of NaIO_4 , room temperature) was followed by hplc [Hypersil ODS, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1)]. The ratios of the isomers of unreacted **3b** changed according to the table below:

Conversion(%)	<i>E/Z</i> (in unreacted 3b)
0	1.9
17	1.6
30	1.5
90	0.5

Approximative calculations were carried out using the MM+ facility of HyperChem.

a. S. Hamabuchi, H. Hamada, A. Hironaka, and M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, 32, 443. b. M. Somei, F. Yamada, H. Yamada, and T. Kawasaki, *Heterocycles*, **1989**, 29, 643. c. M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto, and C. Kaneko, *Heterocycles*, **1984**, 22, 797. d. F. Nakagawa, and M. Somei, *Heterocycles*, **1991**, 32, 873. e. M. Somei, and F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 5064. f. M. Somei, F. Yamada, and Y. Makita, *Heterocycles*, **1987**, 26, 895. g. M. Somei, F. Yamada, and K. Naka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 1322. h. R. A. Hollins, L. A. Colnago, V. M. Salim, and M. C. Seidl, *J. Heterocycl Chem.* **1979**, 16, 993.

Part of the mass spectroscopy was performed by Prof. J. Tamás deceased in 1993. We are grateful to Dr. E. Simon-Trompler, who evaluated the stereochemistry of the oxidation of vinyl sulfide.⁶ Technical assistance of É. Papp-Borsos and K. Welker-Kardulesz is acknowledged here.